

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月29日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21612 A1

(51) 国際特許分類: C07D 323/00 // 319/12, C07B 61/00,
A61K 31/365, A61P 35/00, 3/10, 3/04, 37/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06398

(22) 国際出願日: 2000年9月20日 (20.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/265715 1999年9月20日 (20.09.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製
薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PROD-
UCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市苅尾
町995 Kyoto (JP).

(71) 出願人 (日本についてのみ): 東海教育産業株式会
社 (TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD)
[JP/JP]; 〒259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kana-
gawa (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡邊幹夫
(WATANABE, Mikio) [JP/JP]; 〒257-0002 神奈川県
秦野市鶴巻南5-8-2-208 Kanagawa (JP). 高野二郎
(TAKANO, Jiro) [JP/JP]; 〒259-1322 神奈川県秦野市
渋沢1107-11 Kanagawa (JP). 石原良美 (ISHIHARA,

Yoshimi) [JP/JP]; 〒243-0035 神奈川県厚木市愛甲
891-4 グリーンウィンズⅡ-202 Kanagawa (JP). 村上
正裕 (MURAKAMI, Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京
都府福知山市篠尾新町3-100 エル・アルカサル703
Kyoto (JP).

(74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.);
〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル
5階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

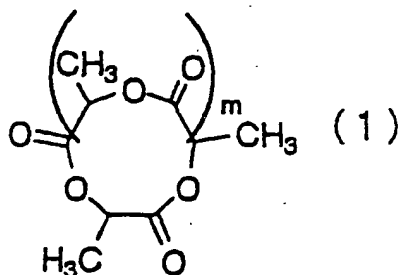
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF CYCLIC LACTIC ACID OLIGOMERS

(54) 発明の名称: 環状乳酸オリゴマーの製造方法



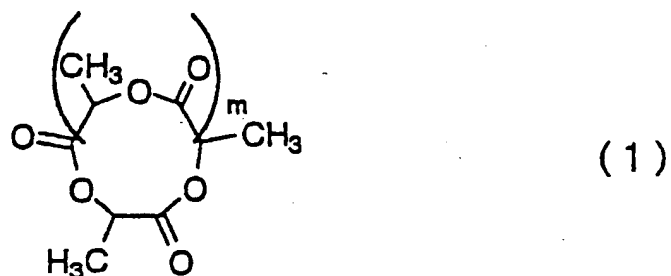
(57) Abstract: A process for the preparation of cyclic lactic acid oligomers represented by general formula (1) characterized by polymerizing lactide in the presence of an alkali metal compound represented by the formula (2): R-Y-Me (wherein R is an aliphatic group, an aromatic group, -Si(R¹⁰)(R¹¹)(R¹²), -CH(R²⁰)CONR²¹R²², or -CH(R³⁰)COOR³¹; Y is -O-, -S-, or -NR⁴⁰-; and Me is an alkali metal); and cyclic lactic acid oligomers prepared by the process.

WO 01/21612 A1



(57) 要約:

本発明によれば、下記一般式(1):



で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式(2):



(式中Rは脂肪族基、芳香族基、 $-\text{Si}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{20})\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、又は $-\text{CH}(\text{R}^{30})\text{COOR}^{31}$ を示し、Yは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NR}^{40}-$ を示す。Meはアルカリ金属を示す。)

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供される。

明細書

環状乳酸オリゴマーの製造方法

技術分野

本発明は環状乳酸オリゴマーの製造方法、並びに該製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーに関するものである。

背景技術

環状構造を有する乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤（特開平 3 - 1 9 3 7 3 1 号公報）や、抗悪性腫瘍剤（特開平 9 - 2 2 7 3 8 8 号公報）等の医薬あるいはその中間体等として用いることができる有用な化合物である。

このような乳酸オリゴマーを製造するための従来の方法は、乳酸を不活性雰囲気中で加熱下で脱水縮合した後、得られた反応生成物からオリゴマー成分を分離回収する方法である。

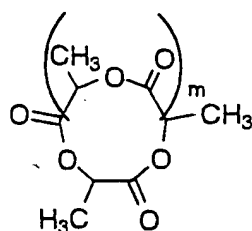
しかしながら、この従来法では、乳酸オリゴマーを選択的に生成させることは難しく、乳酸の脱水縮合工程で得られる乳酸ポリマーが高重合体を含む分子量分布の広いものであるため、クロマトグラフィー等の分離手段を用いて、乳酸オリゴマーを分離回収する必要があった。

発明の開示

本発明の目的は、環状乳酸オリゴマーを効率よく製造するための新規な方法を提供すること、並びに該方法で製造される環状乳酸オリゴマーを提供することである。

本発明者は、前記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ラクチドを特定のアルカリ金属化合物の存在下で重合することにより、環状乳酸オリゴマーを効率よく製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、下記一般式（1）：



(1)

(式中、 m は1～30の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式

(2):



(式中、 R は脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Y は $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{40}-$ を示し、ここで R^{40} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Me はアルカリ金属を示す。)

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

好ましくは、アルカリ金属化合物は、一般式(2)において、 R が炭素数1から12のアルキル基、炭素数6から30のアリール基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物である。

好ましくは、アルカリ金属化合物は、一般式(2)において Y が $-O-$ 又は $-$

S-である化合物である。

好ましくは、アルカリ金属化合物は、一般式(2)においてMeがリチウムである化合物である。

好ましくは、一般式(1)においてmは1~21の整数である。

本発明の一実施態様によれば、アルカリ金属化合物として、一般式(2)においてRが炭素数4以上の脂肪族基である化合物；一般式(2)においてRが芳香族基であり、Yが-S-である化合物；あるいは一般式(2)においてRが-CH(R²⁰)CONR²¹R²²であり、ここでR²⁰は脂肪族基を示し、R²¹及びR²²は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物の何れかを使用する。このようなアルカリ金属化合物を使用した場合、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含むことなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造される。

本発明の別の側面によれば、上記した本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーが提供され、好ましくは、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマーが提供される。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図2は、図1のNMRの部分拡大図を示す。

図3は、図1のNMRの部分拡大図を示す。

図4は、実施例2で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図5は、図4のNMRの部分拡大図を示す。

図6は、図4のNMRの部分拡大図を示す。

図7は、実施例3で得た生成物のNMRの全体図を示す。

図8は、図7のNMRの部分拡大図を示す。

図9は、図7のNMRの部分拡大図を示す。

図10は、実施例4で得た生成物のMSスペクトルを示す。

図11は、実施例4で得た生成物のNMRの全体図を示す。

- 図12は、図11のNMRの部分拡大図を示す。
- 図13は、図11のNMRの部分拡大図を示す。
- 図14は、実施例5で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図15は、図14のNMRの部分拡大図を示す。
- 図16は、図14のNMRの部分拡大図を示す。
- 図17は、実施例6で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図18は、図17のNMRの部分拡大図を示す。
- 図19は、図17のNMRの部分拡大図を示す。
- 図20は、実施例7で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図21は、図20のNMRの部分拡大図を示す。
- 図22は、図20のNMRの部分拡大図を示す。
- 図23は、実施例8で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図24は、図23のNMRの部分拡大図を示す。
- 図25は、図23のNMRの部分拡大図を示す。
- 図26は、実施例9で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図27は、図26のNMRの部分拡大図を示す。
- 図28は、実施例10で得た生成物のMSスペクトルを示す。
- 図29は、実施例10で得た生成物のNMRの全体図を示す。
- 図30は、図29のNMRの部分拡大図を示す。
- 図31は、図29のNMRの部分拡大図を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様及び実施方法を詳細に説明する。

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法は、ラクチドを下記一般式(2)：



(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R

R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Y は $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{40}-$ を示し、ここで R^{40} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Me はアルカリ金属を示す。）

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする。

本発明の製造方法の原料は、乳酸 2 分子が脱水縮合したラクチド（3，6-ジメチル-1，4-ジオキサソラン-2，5-ジオン）であり、このラクチドを上記一般式（2）で表されるアルカリ金属化合物の存在下で反応させる。以下、一般式（2）：



について説明する。

一般式（2）において、R は脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

本明細書で言う脂肪族基としては、炭素数 1 から 12、好ましくは 1 から 6 の直鎖状、分枝状、環状又はそれらの組み合わせの飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、オクチル、ドデシル等のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロオクチル、シクロドデシル等のシクロアルキル基が挙げられる。脂肪族基は二重結合または三重結合を有する不飽和の炭化水素基でもよい。

本明細書で言う芳香族基としては、炭素数は 6～30、好ましくは 6～20、より好ましくは 6～12、さらに好ましくは 6～10 のアリール基及びアリール

アルキル基が挙げられる。アリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

脂肪族基および芳香族基は1以上の置換基を有していてもよい。置換基の種類は特に限定されないが、例えば、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルキル基、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルケニル基、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルキニル基、アリール基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、カルボンアミド基、スルホンアミド基、カルバモイル基、スルファモイル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、N-アシルスルファモイル基、N-スルファモイルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、アミノ基、アンモニオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、スルホ基、メルカプト基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ウレイド基、複素環基（例えば、窒素、酸素およびイオウ等を少なくとも1個以上含み、3ないし12員環の単環、縮合環）、複素環オキシ基、複素環チオ基、アシル基、スルファモイルアミノ基、シリル基、ハロゲン原子などが挙げられる。上記においてアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシの炭素数は一般的には1から12であり、好ましくは1から6であり、アリールの炭素数は一般的には6から20であり、好ましくは6から10である。

一般式(2)において、Yは-O-、-S-又は-NR⁴⁰-を示し、ここでR⁴⁰は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。好ましくは、Yは-O-又は-S-である。R⁴⁰で表される脂肪族基又は芳香族基は上記した通りである。

一般式(2)において、Meはアルカリ金属を示す。アルカリ金属としては、例えば、Li、Na又はKが挙げられ、好ましくはLiである。

一般式(2)で表される化合物で不斉炭素有するものは、各々(R)体、(S)

体、(R)，(S) 体の何れでもよい。

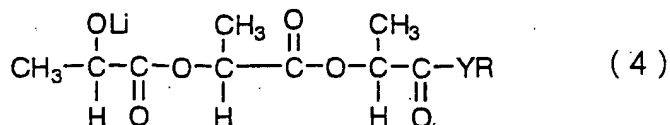
一般式(2)で表されるアルカリ金属化合物の入手方法は特に限定されず、当業者であれば適宜入手でき、例えば、*n*-ブチルリチウム等のアルキル化アルカリ金属にR-YHを反応させることによって得ることができる。

本発明の方法に従いラクチドを一般式(2)で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させる場合、アルカリ金属化合物(R-Y-Me)の使用量は、ラクチド1モル当たり好ましくは1~0.1モルであり、より好ましくは0.2~0.3モルである。

本発明の方法を行う際の反応温度は、反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは-100℃~室温であり、より好ましくは-78~-50℃である。反応は-78~-50℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。

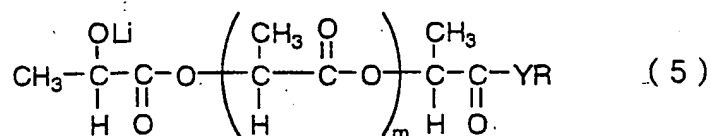
本発明の方法におけるラクチドの重合反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒は反応に不活性な溶媒であれば特に制限されないが、好ましくはテトラヒドロフラン等の環状エーテル、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気を使用することができる。反応圧力は特に制約されず、好ましくは常圧である。

次に、本発明の方法における環状乳酸オリゴマーの生成の反応機構を説明するが、本発明は下記の理論にいかなる意味においても拘束されることはない。ここではアルカリ金属としてLiを使用した場合を説明するが、NaやKなどの他のアルカリ金属を使用する場合でも同様の反応機構であると考えられる。本発明の方法におけるラクチドの重合反応では、先ず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式(4)



(式中、Y及びRは本明細書中で前記した通りである)

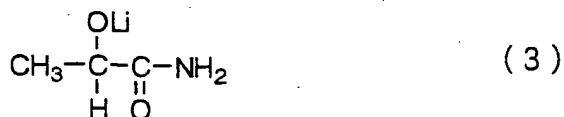
で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式(5)



(式中、m、Y及びRは本明細書中で前記した通りである)

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成する。次いで、この化合物からR Y L iが脱離し、環化し、これにより、前記一般式(1)の環状乳酸オリゴマーが生成するものと考えられる。

本発明の方法で得られる乳酸オリゴマーの組成は、反応助剤として用いるアルカリ金属化合物によって変化する。アルカリ金属化合物として、例えば、炭素数1～3のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物(好ましくはリチウム化合物)を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物(環状乳酸オリゴマーの割合：80～85重量%)が得られる。一方、アルカリ金属化合物としてトブチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物や、チオフェノール等のアルカリ金属化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。あるいは、アルカリ金属化合物として、一般式(2)においてRが $-\text{CH}(\text{R}^{20})\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ であり、ここで R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物、より具体的には例えば、下記一般式(3)：

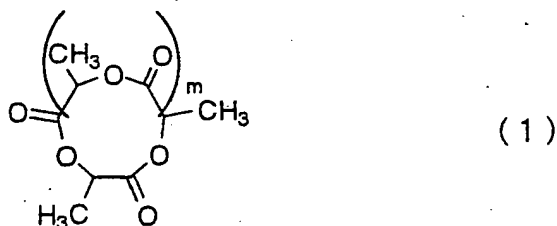


で表される乳酸アミドを用いることによっても、実質的に環状乳酸オリゴマーの

みを選択的に得ることができる。本明細書で言う「実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得る」とは、反応生成物中に鎖状乳酸オリゴマーが実質的に生成しないことを意味し、具体的には、反応生成物中における全乳酸オリゴマーに対する鎖状乳酸オリゴマーの比率が一般的には10重量%以下、好ましくは5重量%以下、特に好ましくは3重量%以下であることを意味する。

上記したように、アルカリ金属化合物の種類を選択することによって、反応生成物中の環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーの組成を調節できることは、本発明の利点の一つである。

本発明の方法によれば、下記一般式(1)：



で表される環状乳酸オリゴマーが製造される。一般式(1)において、 m は1～30の整数、好ましくは1～21の整数を示す。

本発明の方法の反応生成物は通常、 m が1～30、例えば1～28、1～25、1～21、又は1～19等の整数を示す環状乳酸オリゴマーの混合物である。

本発明は、上記した本発明による環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーにも関する。本発明の好ましい実施態様によれば、実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない環状乳酸オリゴマー混合物を製造することができる。

本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者のQOL改善剤、免疫活性化剤等として有用であり、また血糖低下作用を有するため糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために用いることが

できる。さらに、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な医薬として使用することができ、また、グリコーゲン蓄積促進剤や体力増進剤としても有用である。また、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物など一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品等としても有用である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができることは当業者に自明であり、本発明の範囲は以下の実施例によって限定されるものではない。

実施例

実施例 1

窒素雰囲気下、50 ml ニ口ナス型フラスコに0.033 g (1.03 mmol) のメタノールを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え、ドライアイス-アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.576 g (4.00 mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2 ml)を加え攪拌し、室温まで4時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml 加え、さらに水10 mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晚乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物0.551 g (回収率90.5%)を、環状オリゴマーと鎖状オリゴ

マーの重量比率 84 : 16 で得た。

実施例 1 で得た生成物の NMR の全体図を図 1 に、図 1 の一部分の拡大図を図 2 及び図 3 に示す。

実施例 2

窒素雰囲気下、50 ml ニコラス型フラスコに 0.054 g (1.17 mmol) のエタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、ドライアイス-アセトンバスで -78℃ まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の n-ブチルリチウムを加え 15 分間攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え 30 分間攪拌した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えてドライアイス-アセトンバスをはずし室温に戻した。その後エーテル 20 ml で 8 回抽出し、エーテル層を飽和食塩水 30 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、1 時間攪拌乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物 0.535 g (回収率 84.9%) を、環状オリゴマーと鎖状オリゴマーの重量比率 82 : 18 で得た。

実施例 2 で得た生成物の NMR の全体図を図 4 に、図 4 の一部分の拡大図を図 5 及び図 6 に示す。

実施例 3

窒素雰囲気下、50 ml ニコラス型フラスコに 0.062 g (1.03 mmol) の 2-プロパノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、ドライアイス-アセトンバスで -78℃ まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の n-ブチルリチウムを加え 15 分間攪拌した。さらに 0.576 g (4.00 mmol)

o 1) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 4 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晚乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸との混合物からなる生成物 0.589 g (回収率 92.3%) を、環状オリゴマーと鎖状オリゴマーの重量比率 80 : 20 で得た。

実施例 3 で得た生成物の NMR の全体図を図 7 に、図 7 の一部分の拡大図を図 8 及び図 9 に示す。

実施例 4

窒素雰囲気下、25 ml ニコラス型フラスコに 0.074 g (1.00 mmol) の tert-ブタノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、ドライアイス-アセトンバスで -78°C まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の n-ブチルリチウムを加え 15 分間攪拌した。さらに 0.434 g (3.01 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで 2.5 時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを 2 ml 加え、さらに水 10 ml を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晚乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素が R 配置を有する環状オリゴ乳酸 0.537 g (回収率 82.5%) を得た。

実施例 4 で得た生成物の MS スペクトルを図 10 に示す。また、実施例 4 で得た生成物の NMR の全体図を図 11 に、図 11 の一部分の拡大図を図 12 及び図

13に示す。

実施例5

窒素雰囲気下、50ml二口ナス型フラスコに0.117g (1.06mmol) のチオフェノールを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え、ドライアイス-アセトンバスで-78℃まで冷却し、0.64ml (1.00mmol) のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.576g (4.00mmol) の(3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dioneを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え攪拌し、4時間かけて室温まで徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2ml加え、さらに水10mlを加えた。その後クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、生成物0.612g (回収率88.3%)を得た。このものは、NMRの解析により、環状オリゴ乳酸と鎖状オリゴ乳酸を96:4の重量比率で含有するものであった。

生成物のうち0.238gをシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:エーテル=1:2)を用いて単離精製を行い5つの留分(fraction No. 10-1~10-5)を得た。

実施例5で得た生成物のNMRの全体図を図14に、図14の一部分の拡大図を図15及び図16に示す。

実施例6

窒素雰囲気下、室温で50ml二口ナスフラスコにS-乳酸アミド0.089g (1mmol) のTHF溶液3ml溶液を加え、-78℃でn-ブチルリチウム0.64ml (1.00mmol) を作用させ15分間かき混ぜた後、L-(-)-ラクチド0.576g (4mmol) のTHF 2ml溶液を加え30分間反応

させ、 -78°C から 0°C まで昇温して1.5時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を5ml加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し(NMR δ 0.140)、残渣を得た。

実施例6で得た生成物のNMRの全体図を図17に、図17の一部分の拡大図を図18及び図19に示す。

実施例7

窒素雰囲気下、25ml二口ナス型フラスコに0.090g (1.00mmol)のトリメチルシラノールを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え、 0°C まで冷却し、0.64ml (1.00mmol)のn-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.434g (3.01mmol)の(3R, 6R)-(+)-3,6-Dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dioneを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2ml加え、さらに水10mlを加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸0.537g (回収率82.5%)を得た。

実施例7で得た生成物のNMRの全体図を図20に、図20の一部分の拡大図を図21及び図22に示す。

実施例8

窒素雰囲気下、25ml二口ナス型フラスコに0.276g (1.00mmol)のトリフェニルシラノールを溶かしたTHF溶液(2ml)を加え、 0°C まで冷却し、0.64ml (1.00mmol)のn-ブチルリチウムを加え15

分間攪拌した。さらに0.434 g (3.01 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml 加え、さらに水10 ml を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸0.537 g (回収率82.5%) を得た。

実施例8で得た生成物のNMRの全体図を図23に、図23の一部分の拡大図を図24及び図25に示す。

実施例9

窒素雰囲気下、25 ml 二口ナス型フラスコに0.132 g (1.00 mmol) の *t*-ブチルジメチルシラノールを溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え、0℃まで冷却し、0.64 ml (1.00 mmol) の *n*-ブチルリチウムを加え15分間攪拌した。さらに0.434 g (3.01 mmol) の (3R, 6R) - (+) - 3, 6-Dimethyl-1, 4-dioxane-2, 5-dione を溶かした THF 溶液 (2 ml) を加え攪拌し、室温まで2.5時間かけて徐々に昇温した。

攪拌終了後、窒素雰囲気を保ちながら飽和塩化アンモニウムを2 ml 加え、さらに水10 ml を加えた。その後、クロロホルムと飽和食塩水で抽出、洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え、一晩乾燥した。これを減圧濃縮し、真空ポンプで溶媒を完全に除去した。その結果、全ての不斉炭素がR配置を有する環状オリゴ乳酸0.537 g (回収率82.5%) を得た。

実施例9で得た生成物のNMRの全体図を図26に、図26の一部分の拡大図を図27に示す。

実施例 10

窒素雰囲気下、室温で50 ml ニロナスフラスコにS-乳酸エチル0.118 g (1 mmol) のTHF溶液3 mlを加え、 -78°C でn-ブチルリチウム0.64 ml (1.00 mmol) を作用させ15分間かき混ぜた後、L-($-$) -ラクチド0.576 g (4 mmol) のTHF 2 ml溶液を加え30分間反応させ、 -78°C から 0°C まで昇温して1.5時間反応させた。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液を5 ml加え室温に戻した後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し(NMR δ 0.140)、残渣を得た。

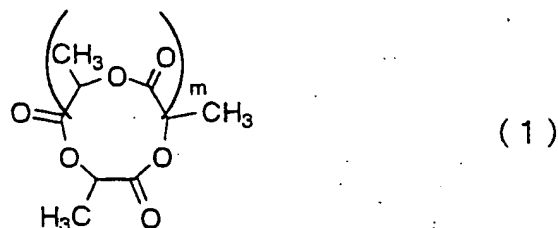
実施例10で得た生成物のMSスペクトルを図28に示す。また、実施例10で得た生成物のNMRの全体図を図29に、図29の一部分の拡大図を図30及び図31に示す。

産業上の利用の可能性

本発明の環状乳酸オリゴマーの製造方法によれば、環状乳酸オリゴマーを収率良く製造することができ、その産業的意義は多大である。また、本発明の製造方法により製造される環状乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者のQOL改善剤、免疫活性化剤、糖尿病治療剤、抗肥満剤、グリコーゲン蓄積促進剤又は体力増進剤としても有用であり、また医薬品としてもみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、並びに飼料添加物などを含む各種の健康食品及び補助食品等としても有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式(1):



(式中、mは1～30の整数を示す)

で表される環状乳酸オリゴマーを製造する方法において、ラクチドを下記一般式(2):



(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Yは $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{40}-$ を示し、ここで R^{40} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す。

Meはアルカリ金属を示す。)

で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法。

2. 該アルカリ金属化合物が、一般式(2)において、Rが炭素数1から12のアルキル基、炭素数6から30のアリール基、 $-Si(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ 、 $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、又は $-CH(R^{30})COOR^{31}$ を示し、ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示し、 R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示し、

R^{30} は脂肪族基を示し、 R^{31} は水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物である、請求項1に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

3. 該アルカリ金属化合物が、一般式(2)においてYが-O-又は-S-である化合物である、請求項1又は2に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

4. 該アルカリ金属化合物が、一般式(2)においてMeがリチウムである化合物である、請求項1から3の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

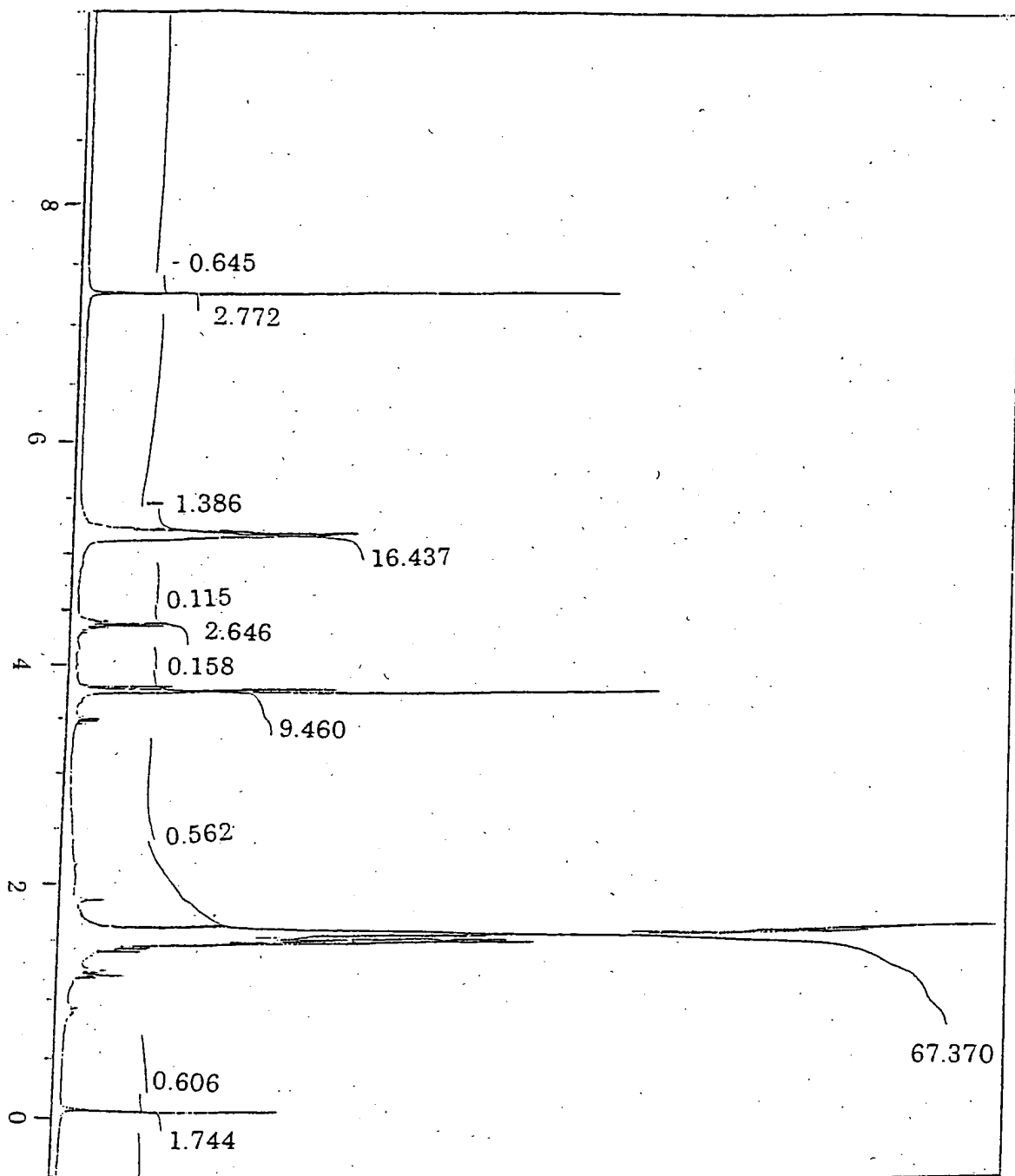
5. 一般式(1)においてmが1~21の整数である、請求項1から4の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

6. 該アルカリ金属化合物が、一般式(2)においてRが炭素数4以上の脂肪族基である化合物；一般式(2)においてRが芳香族基であり、Yが-S-である化合物；あるいは一般式(2)においてRが $-CH(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ であり、ここで R^{20} は脂肪族基を示し、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立に水素原子、脂肪族基又は芳香族基を示す化合物の何れかである、請求項1から5の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

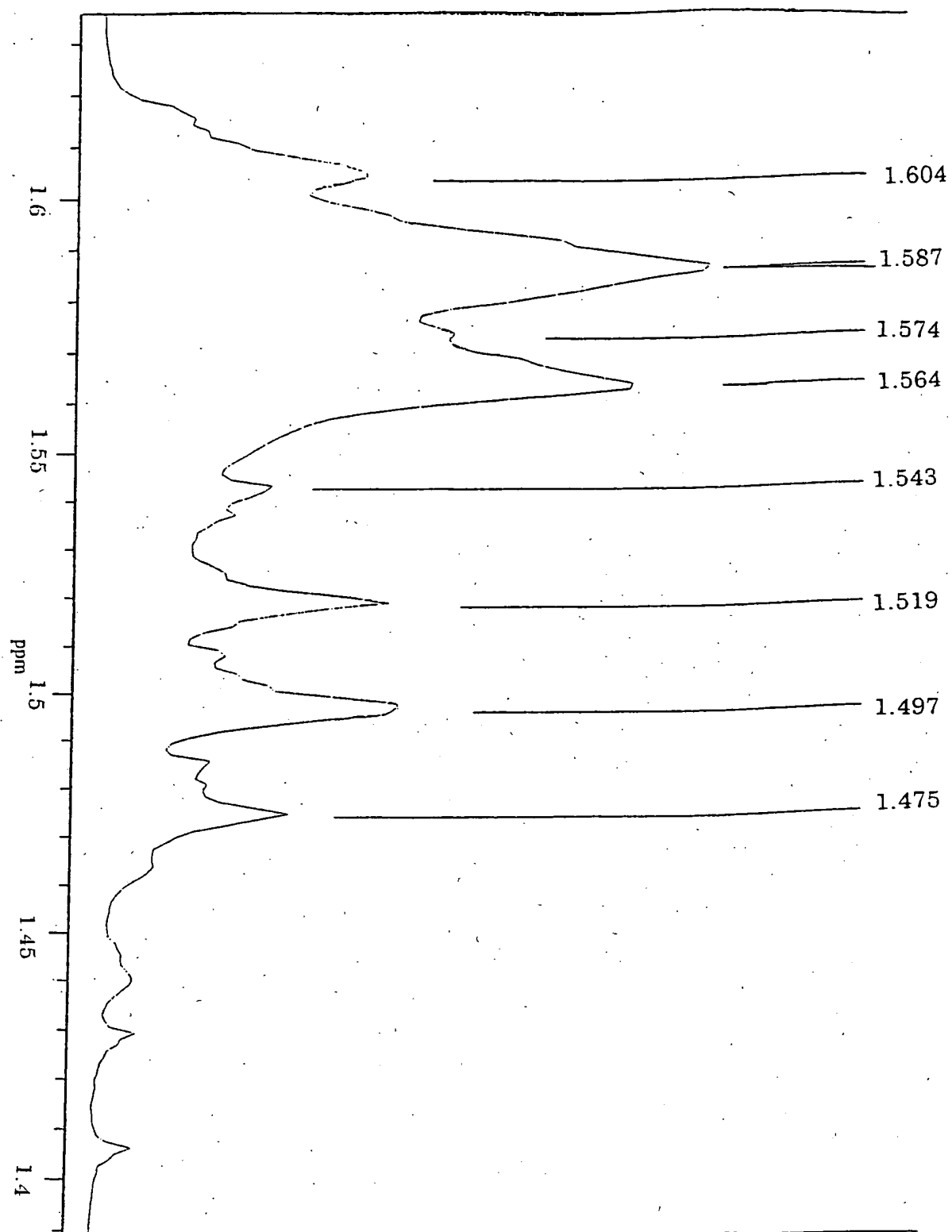
7. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含むことなく、環状乳酸オリゴマーが選択的に製造される、請求項6に記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法。

8. 請求項1から7の何れかに記載の環状乳酸オリゴマーの製造方法により製造される環状乳酸オリゴマー。

9. 実質的に鎖状乳酸オリゴマーを含まない、請求項8の記載の環状乳酸オリゴマー。



131



2

133

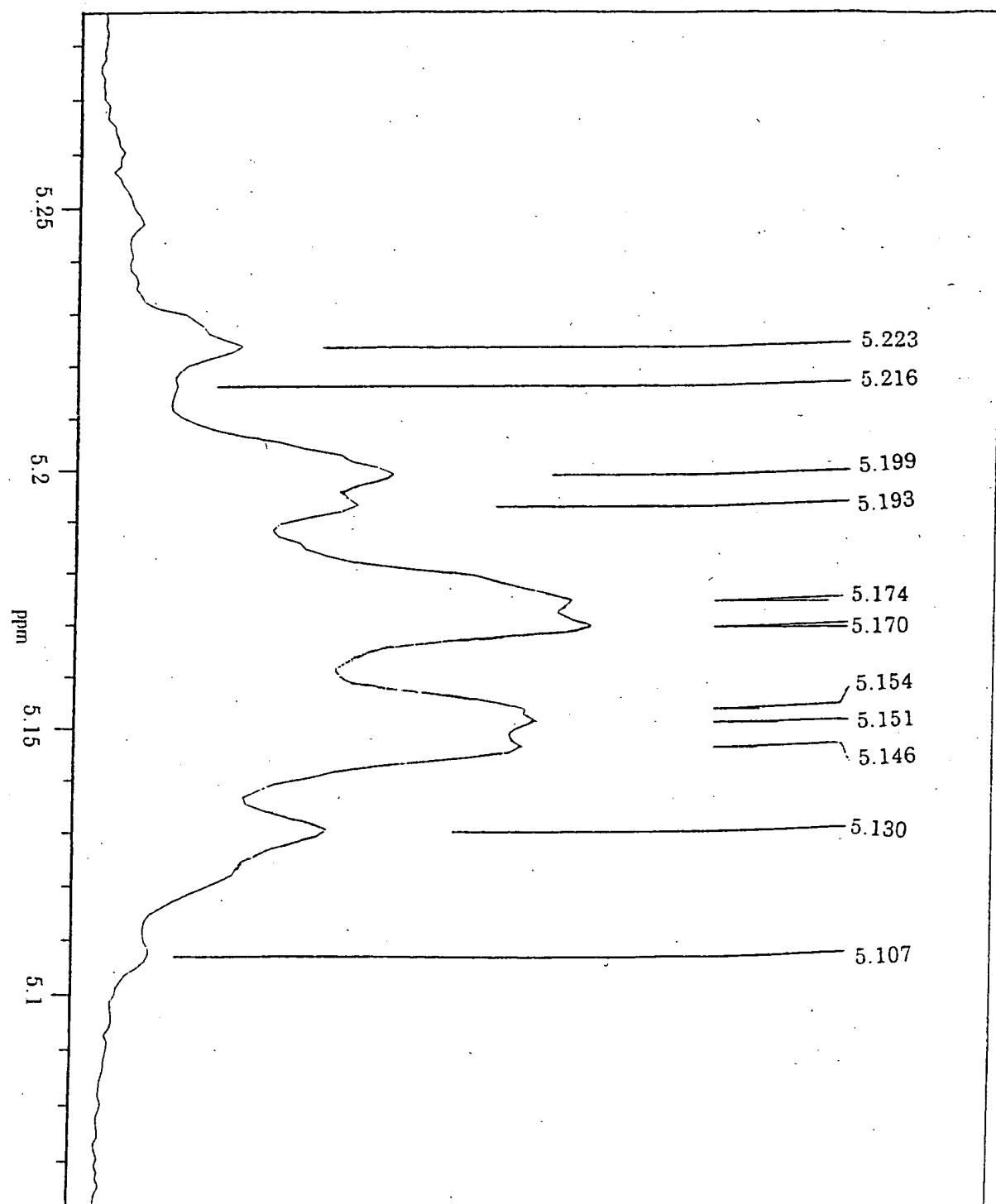


図4

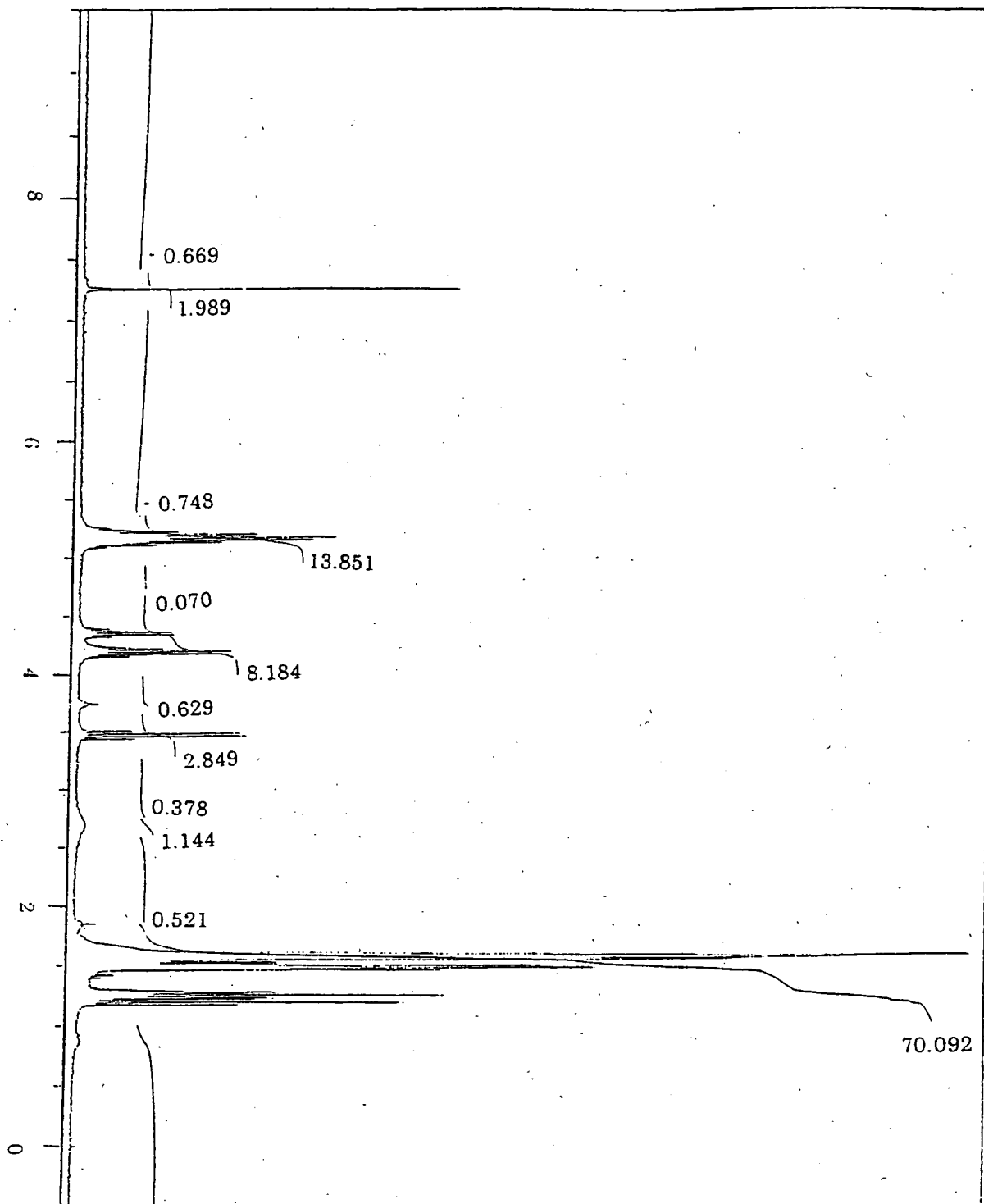


図5

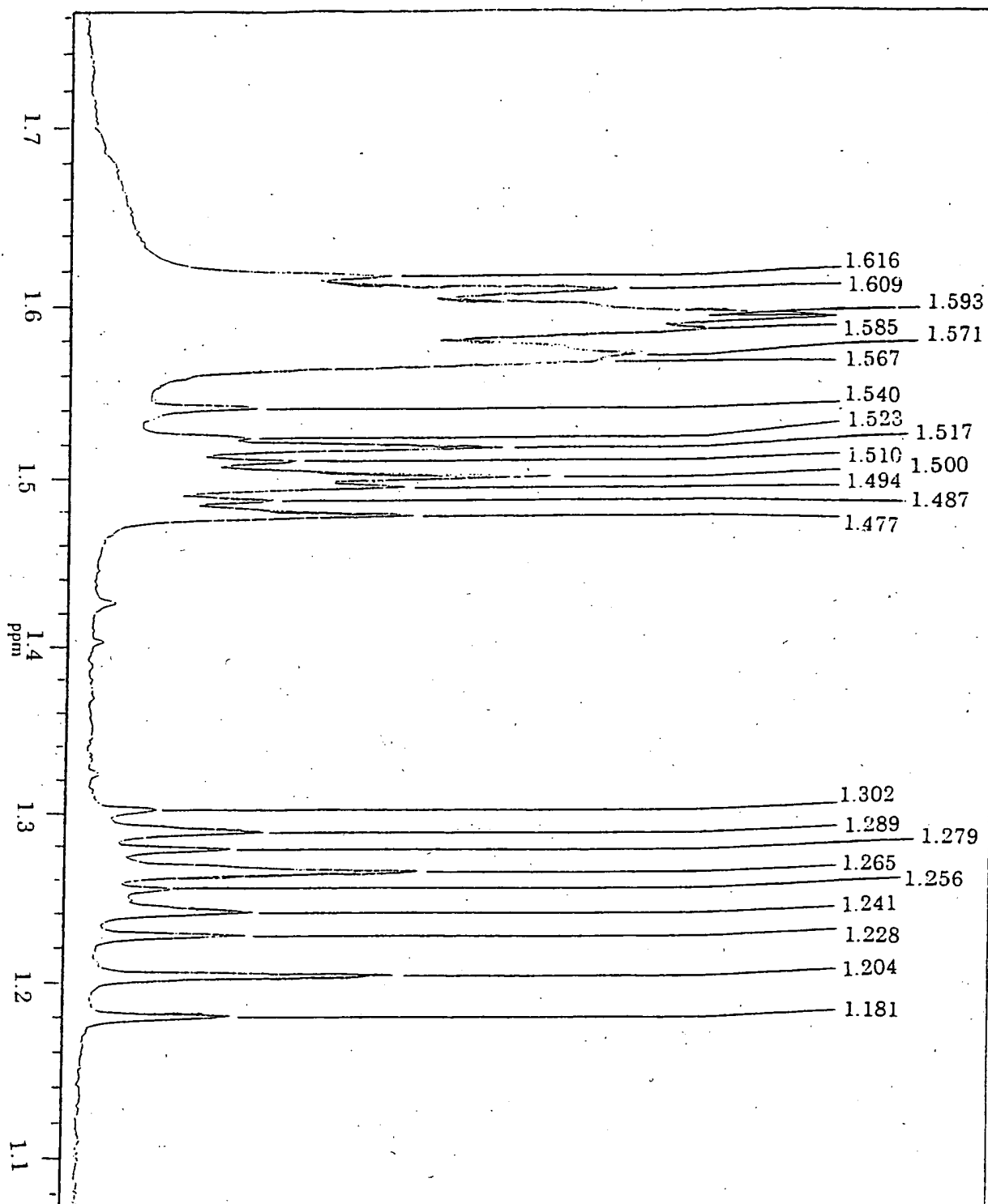


図6

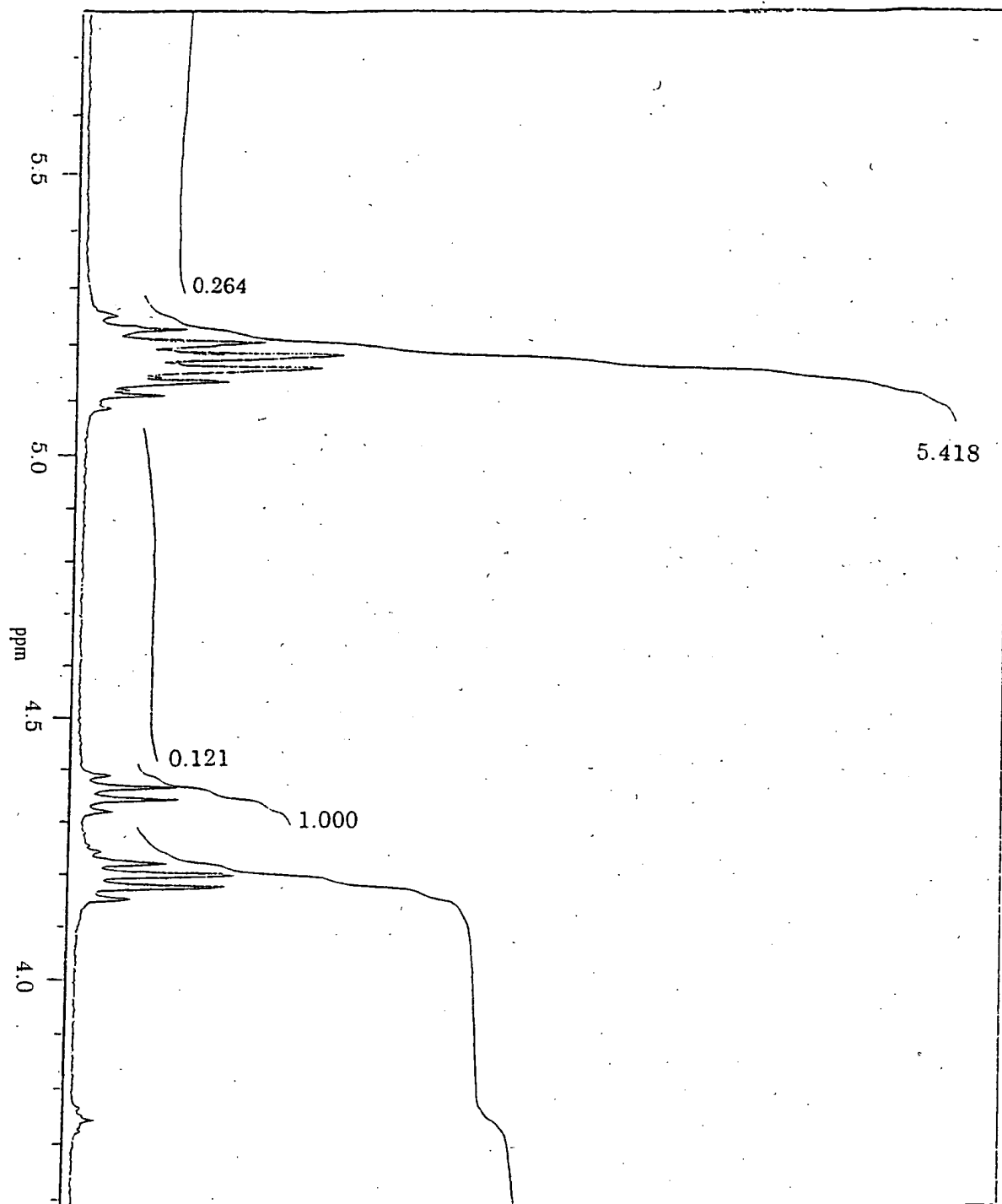


図 7

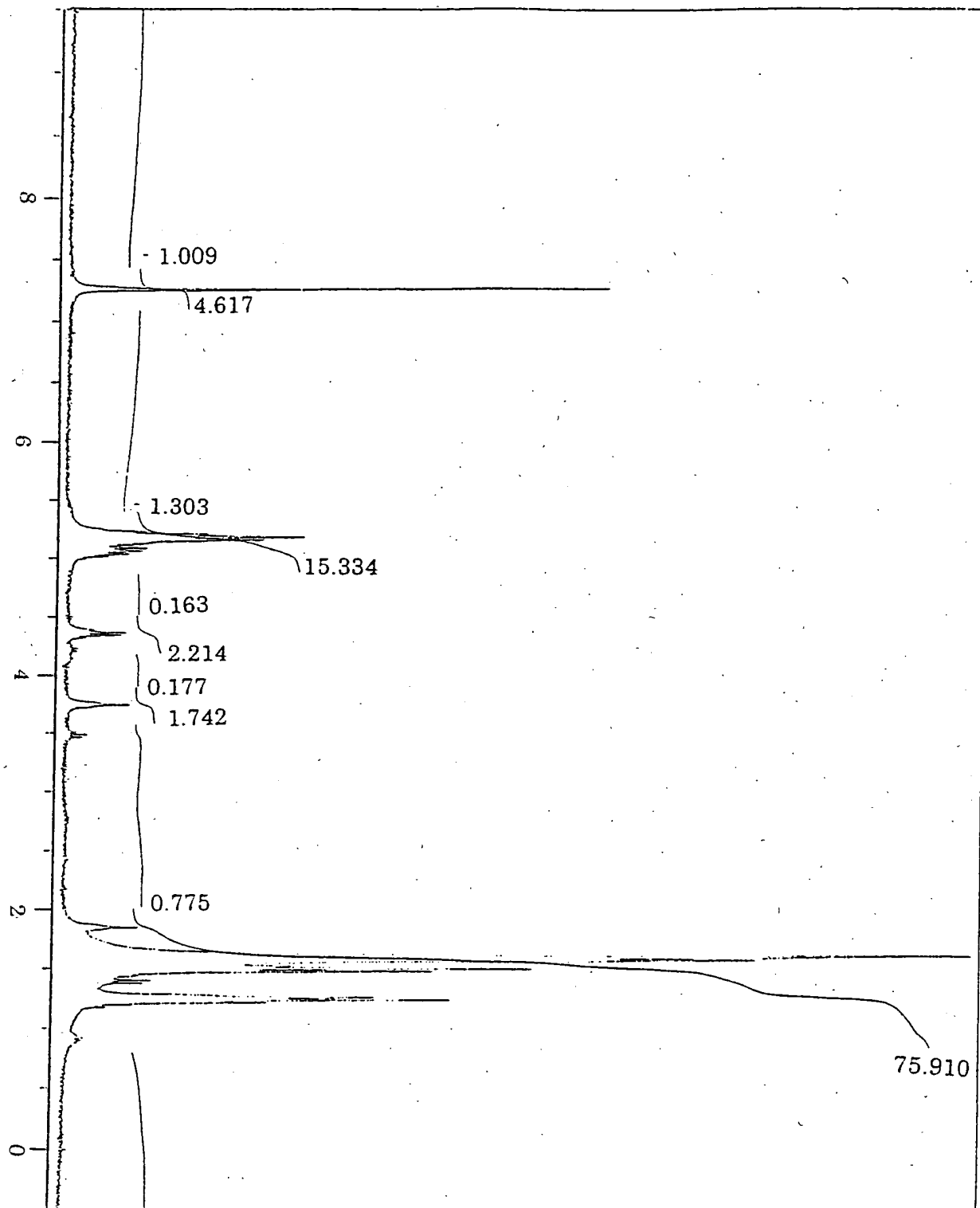
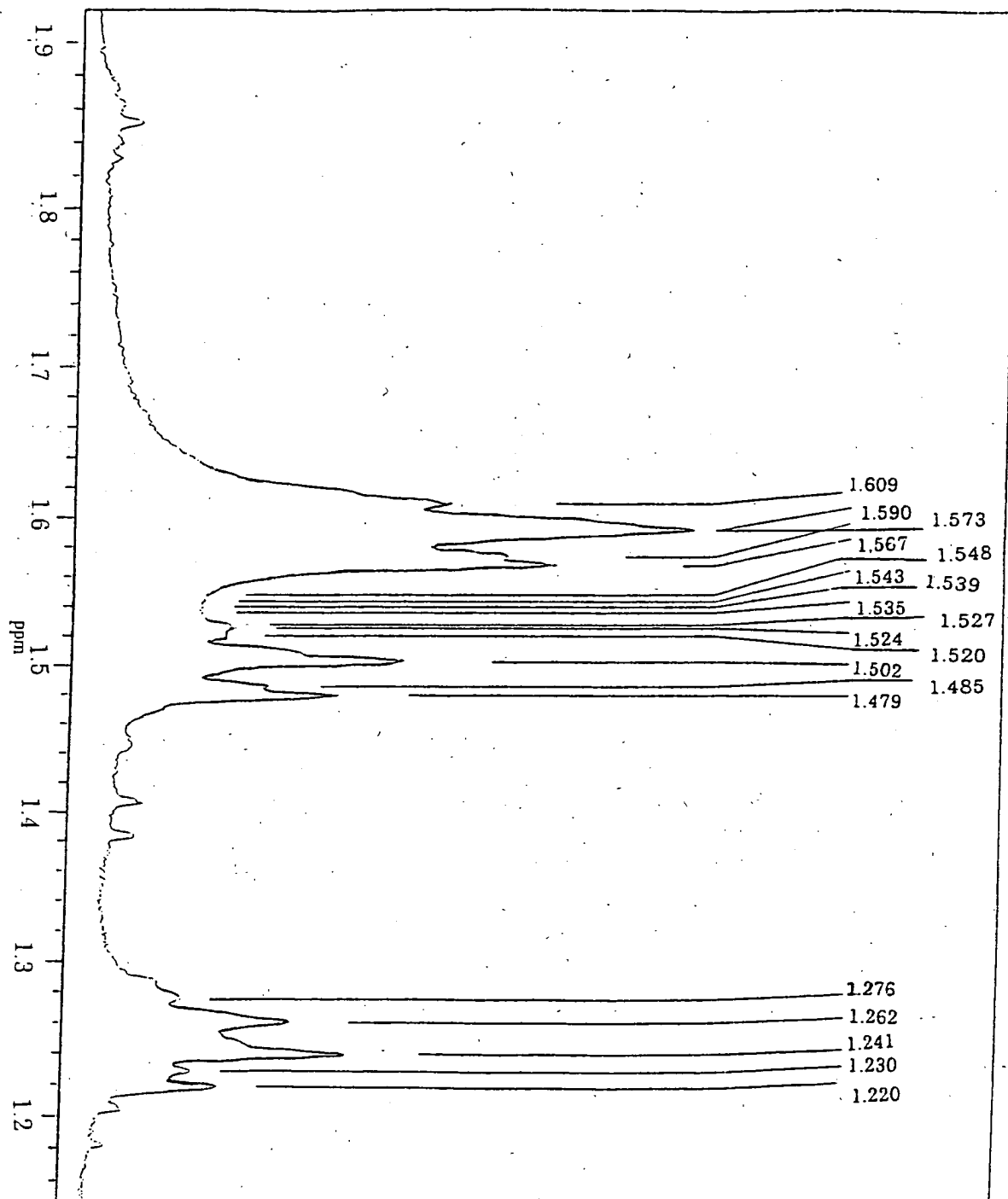
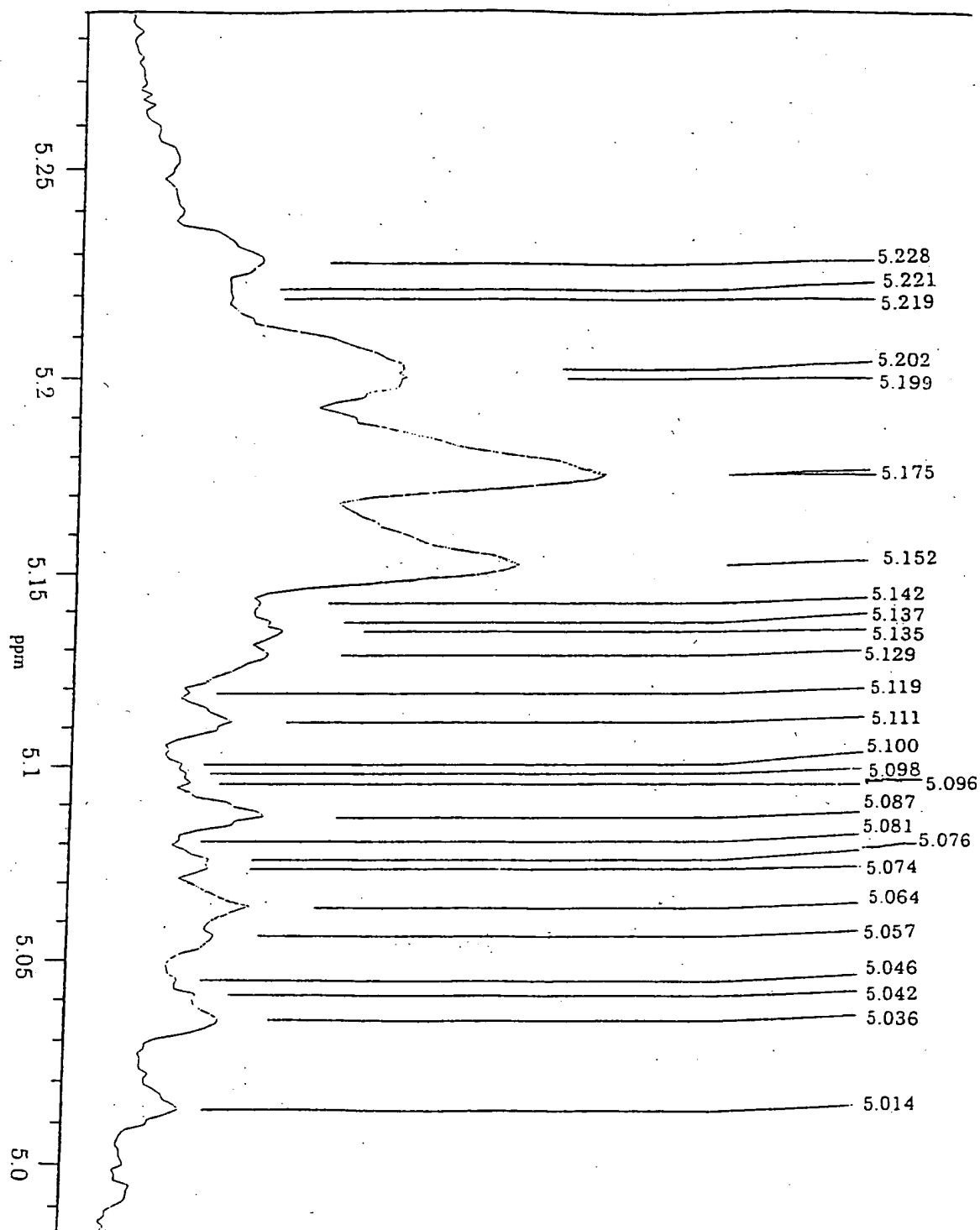


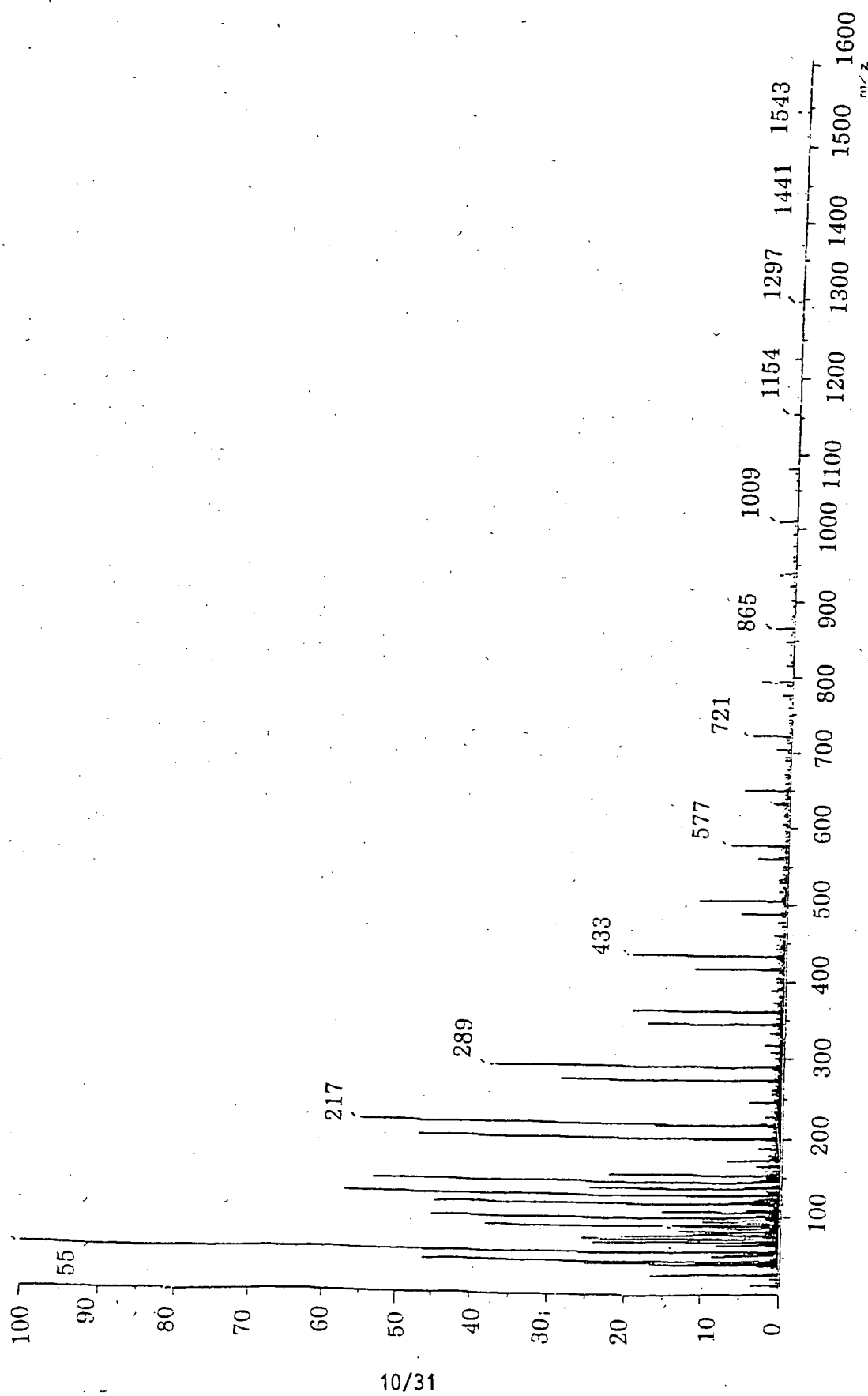
図 8



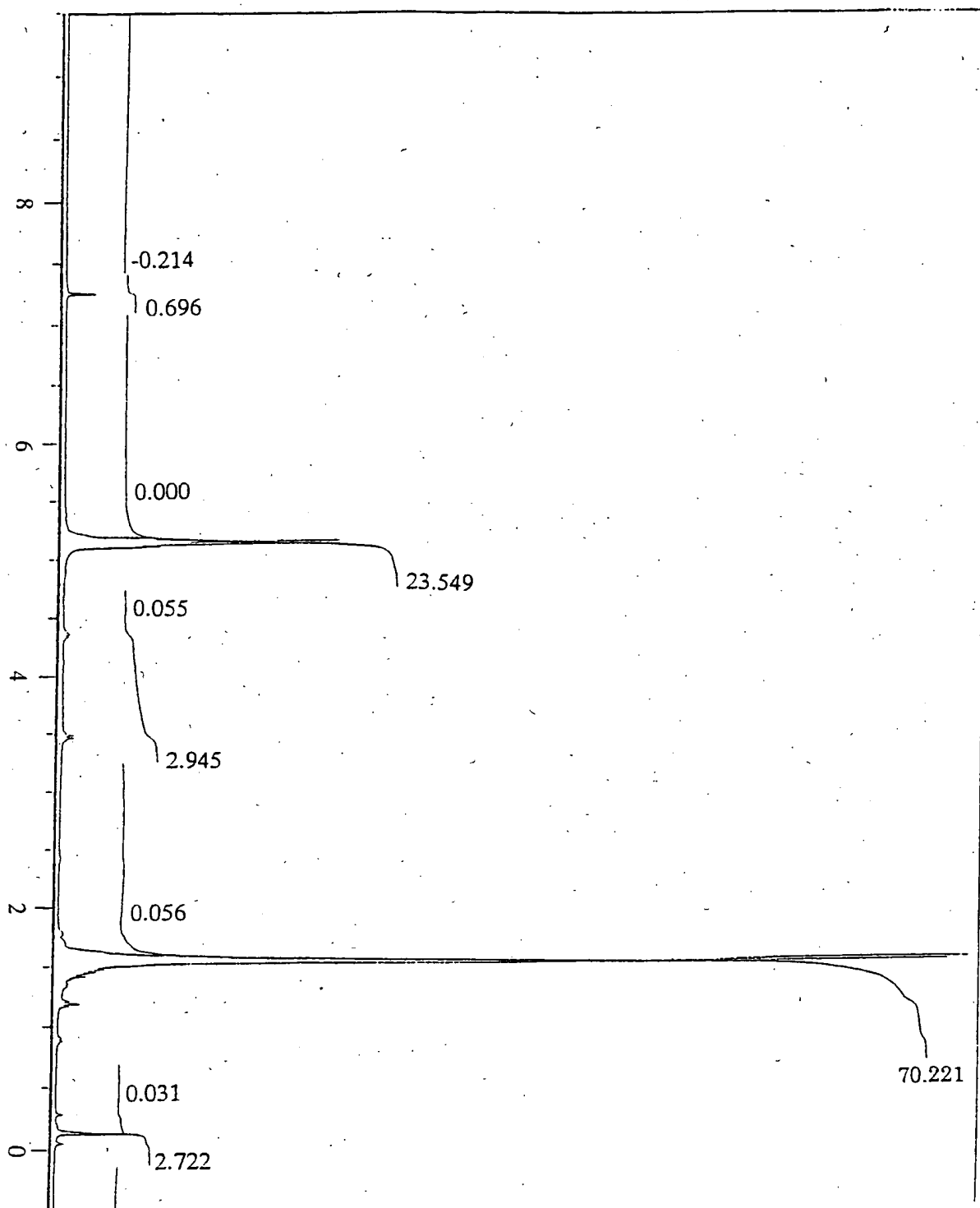
9



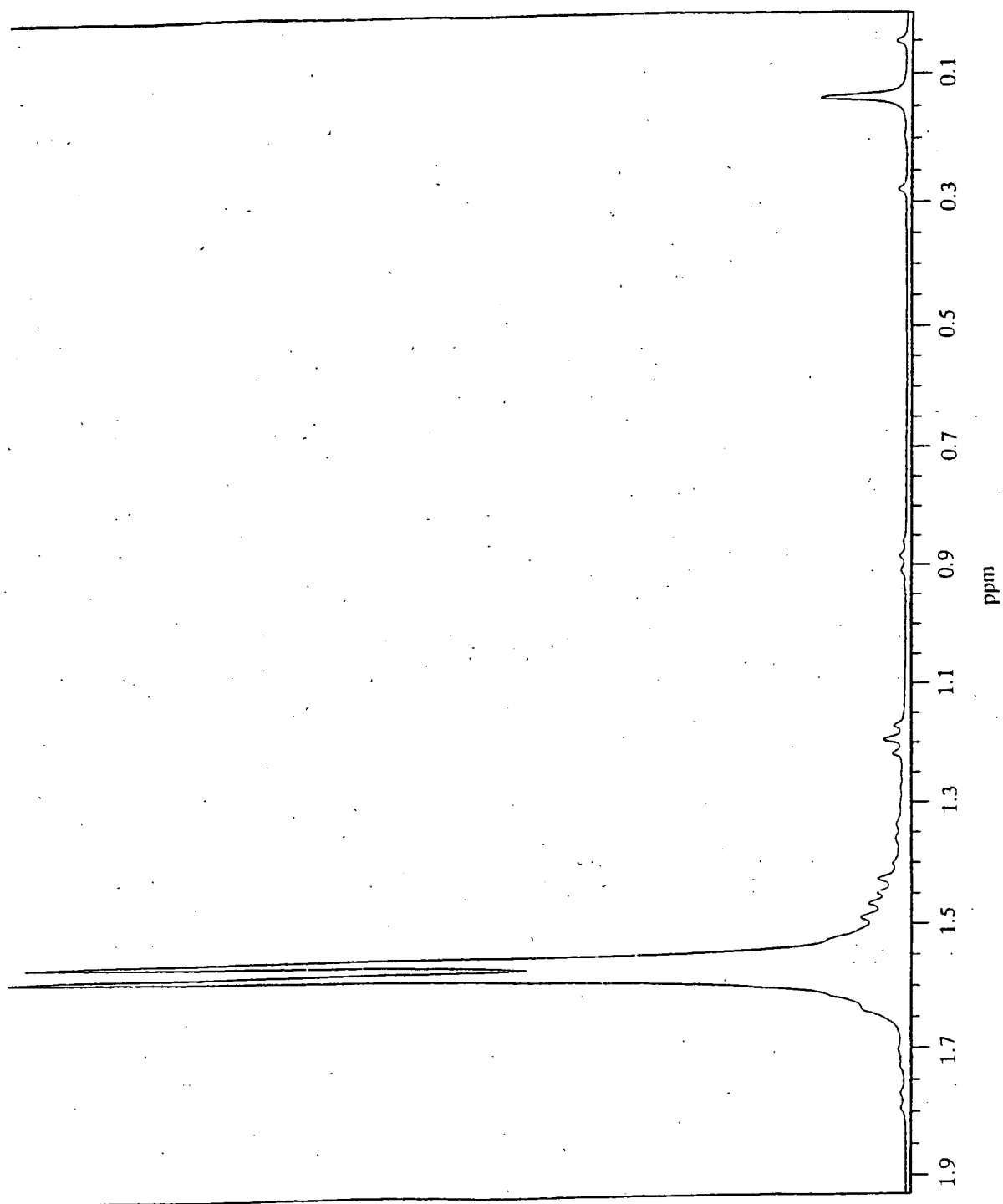
10



11



1212



12/31

13

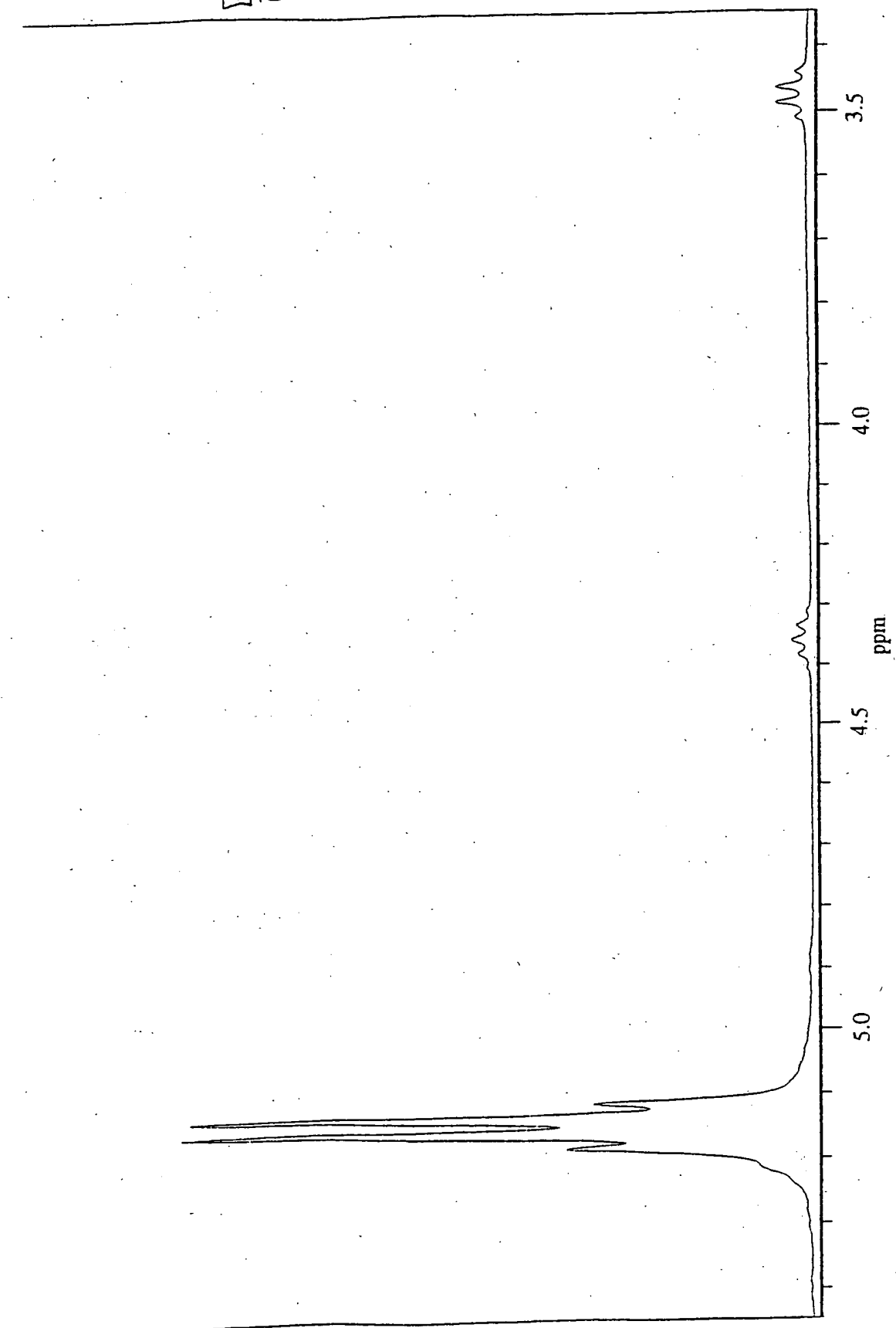
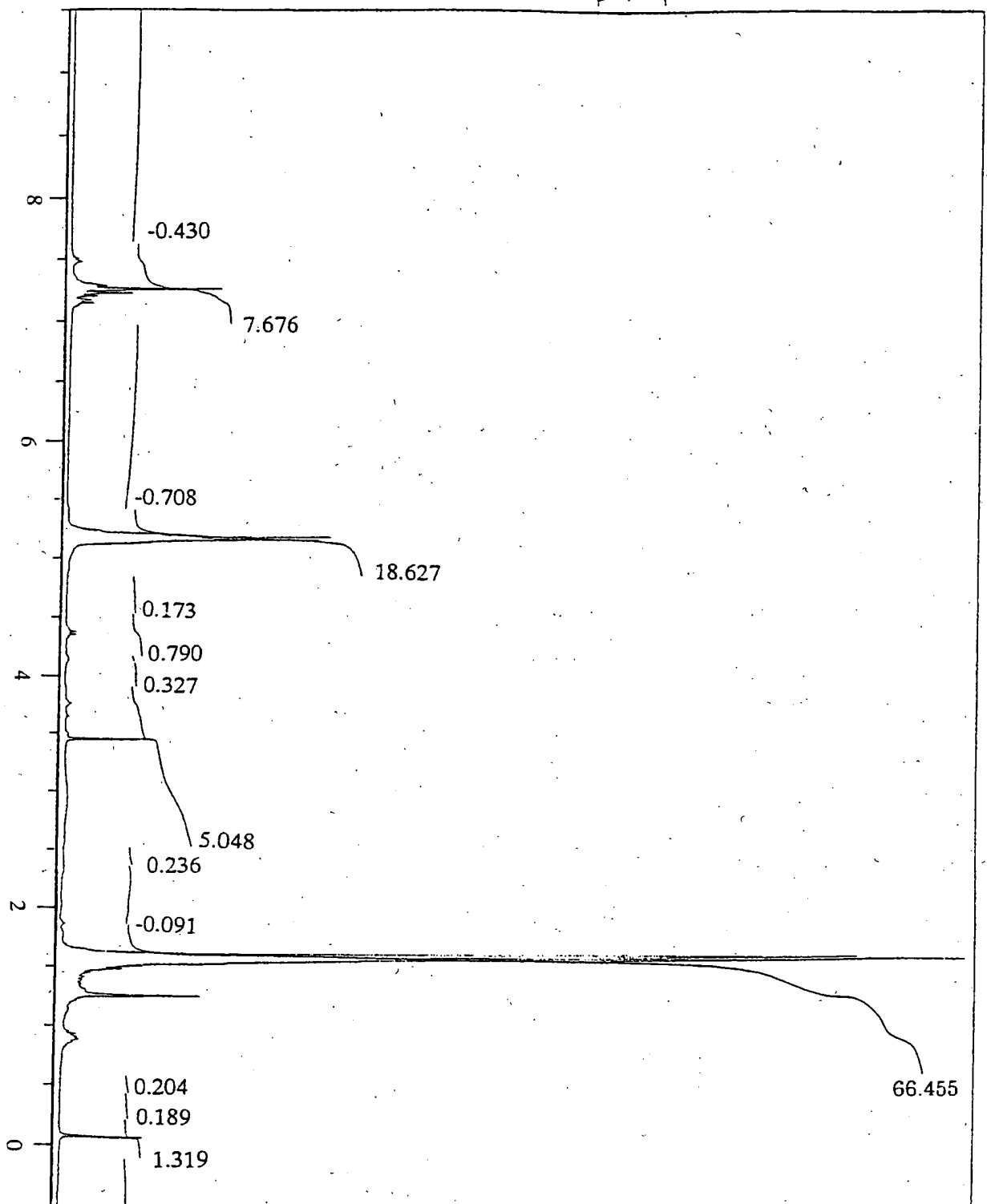
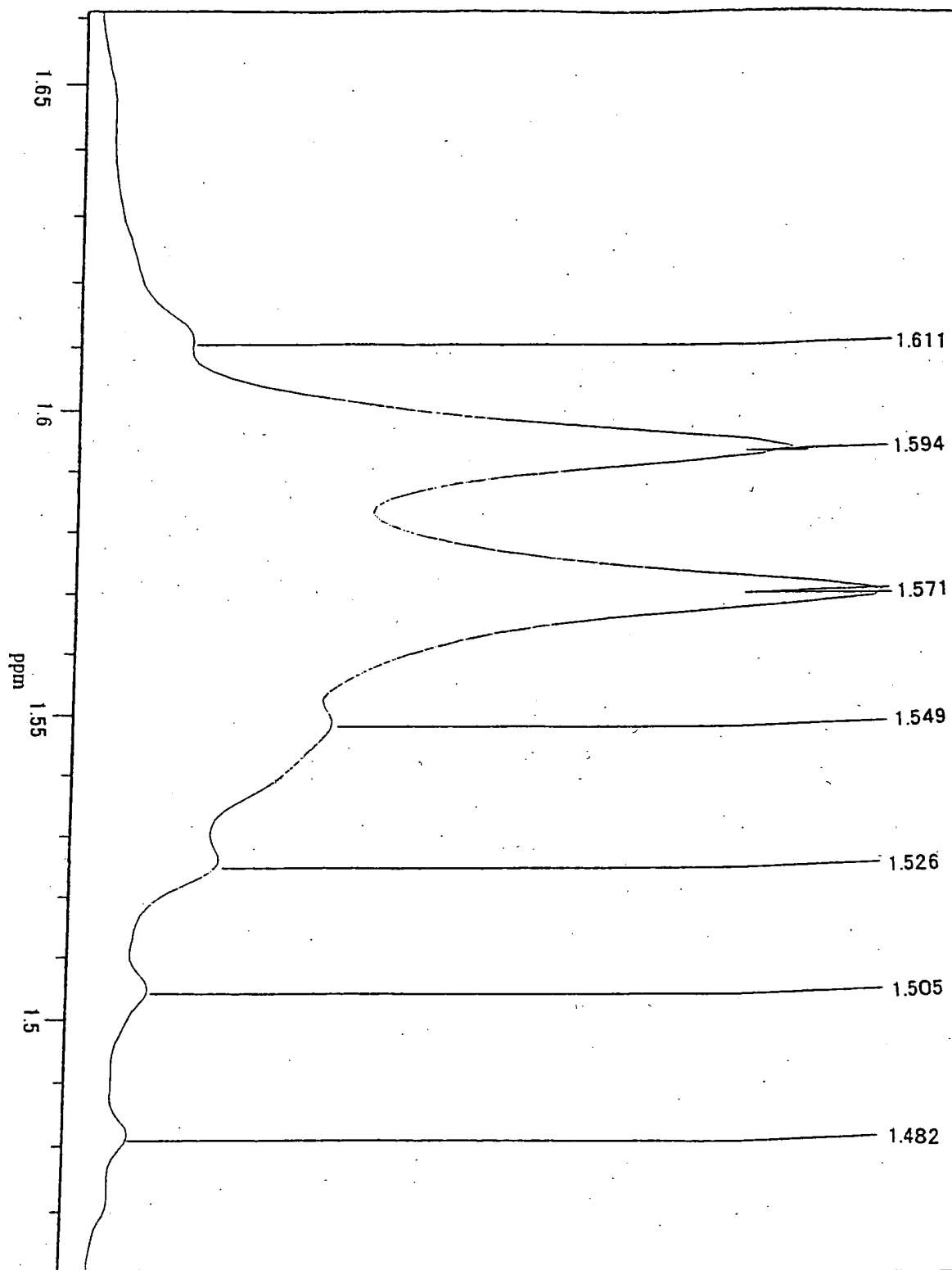
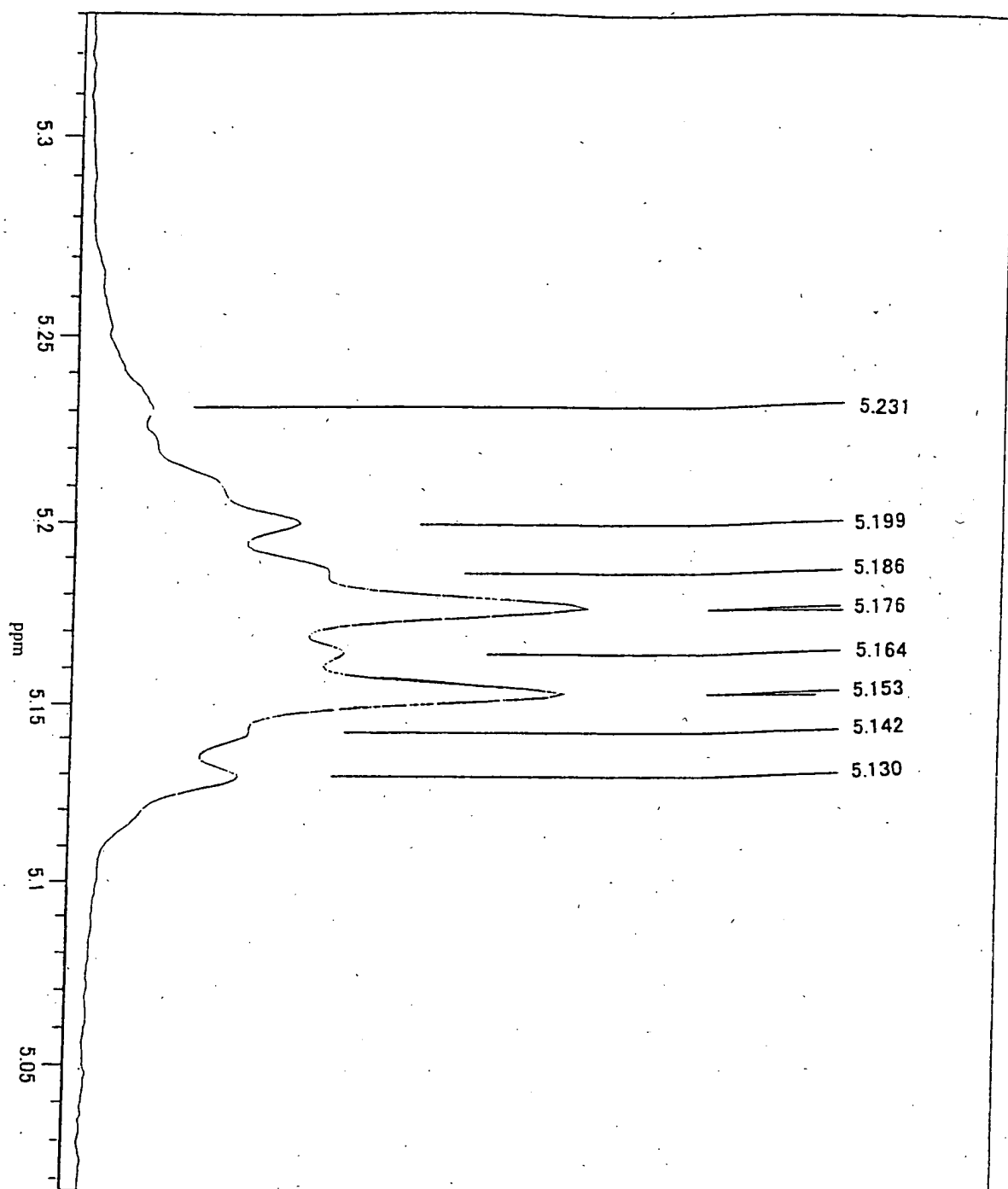


図14



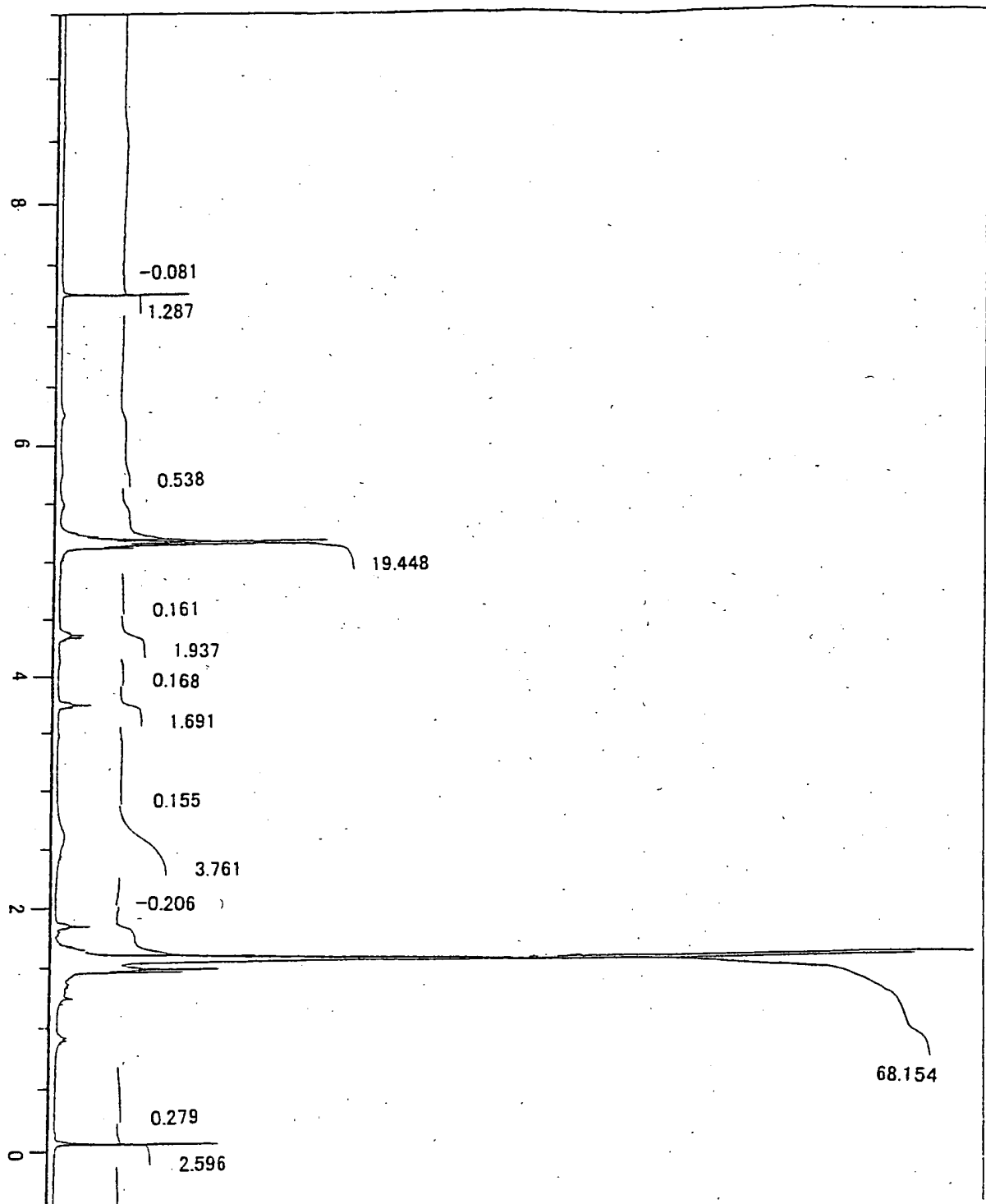
15





16

図 17



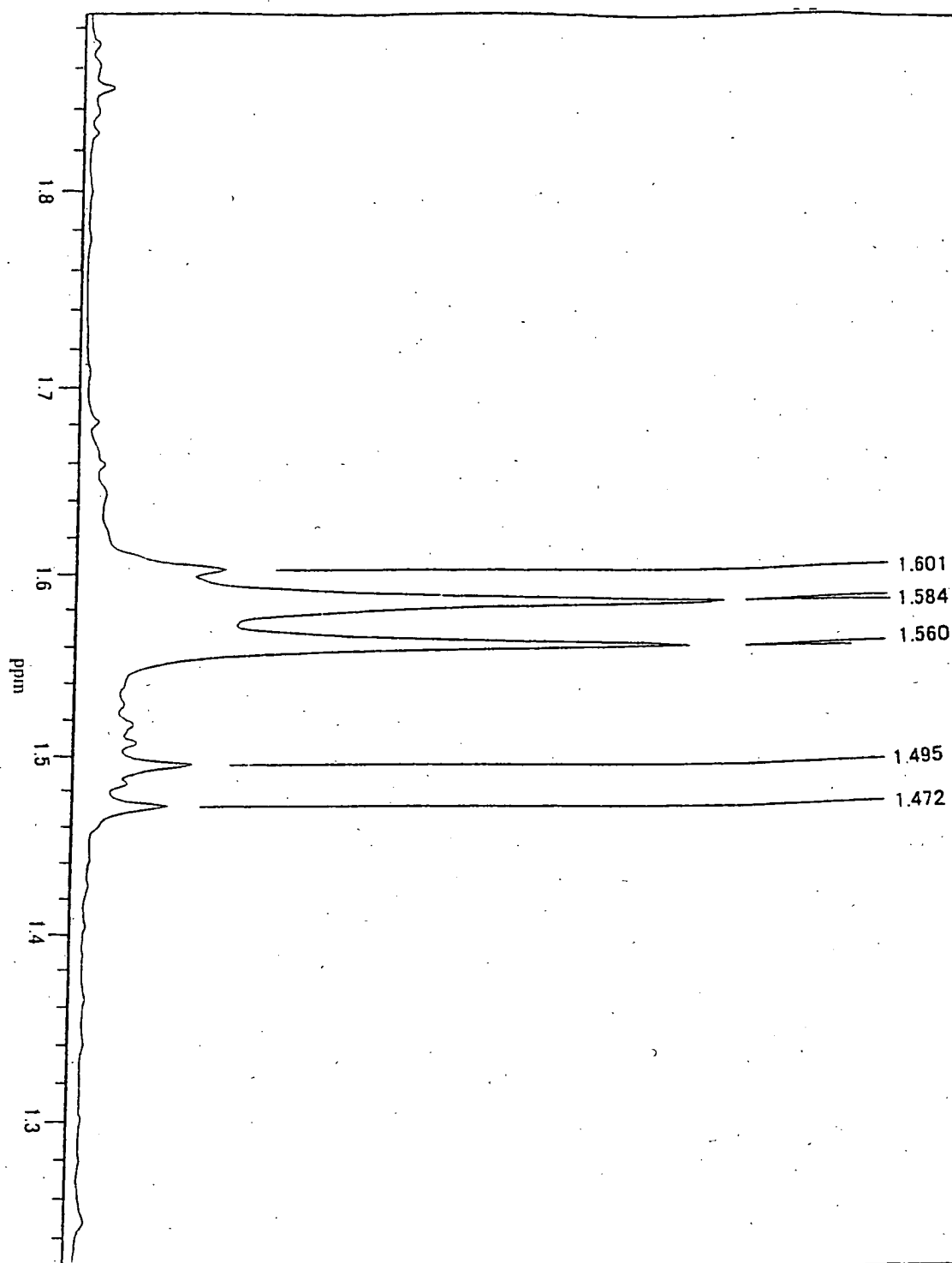


図18

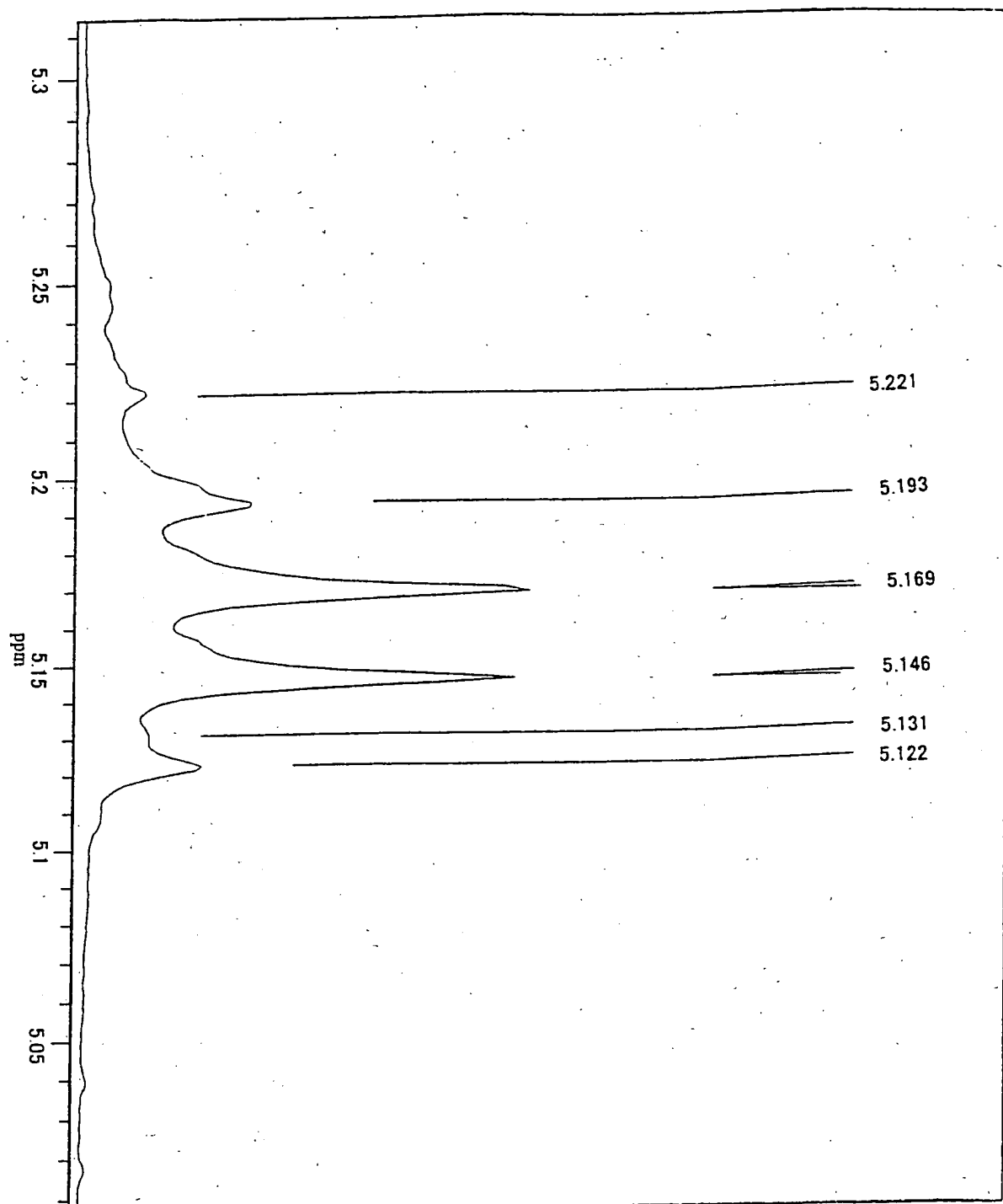


図19

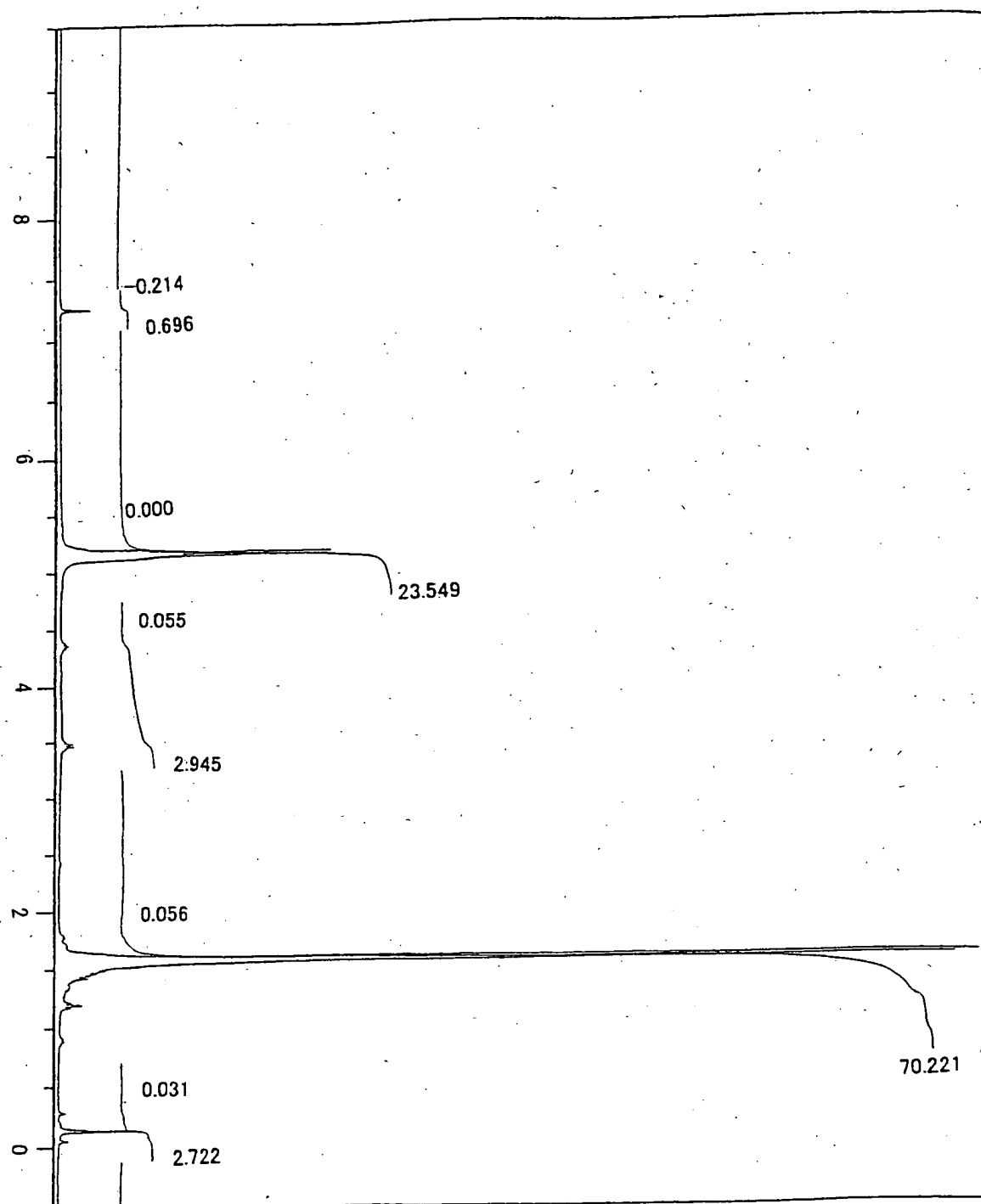
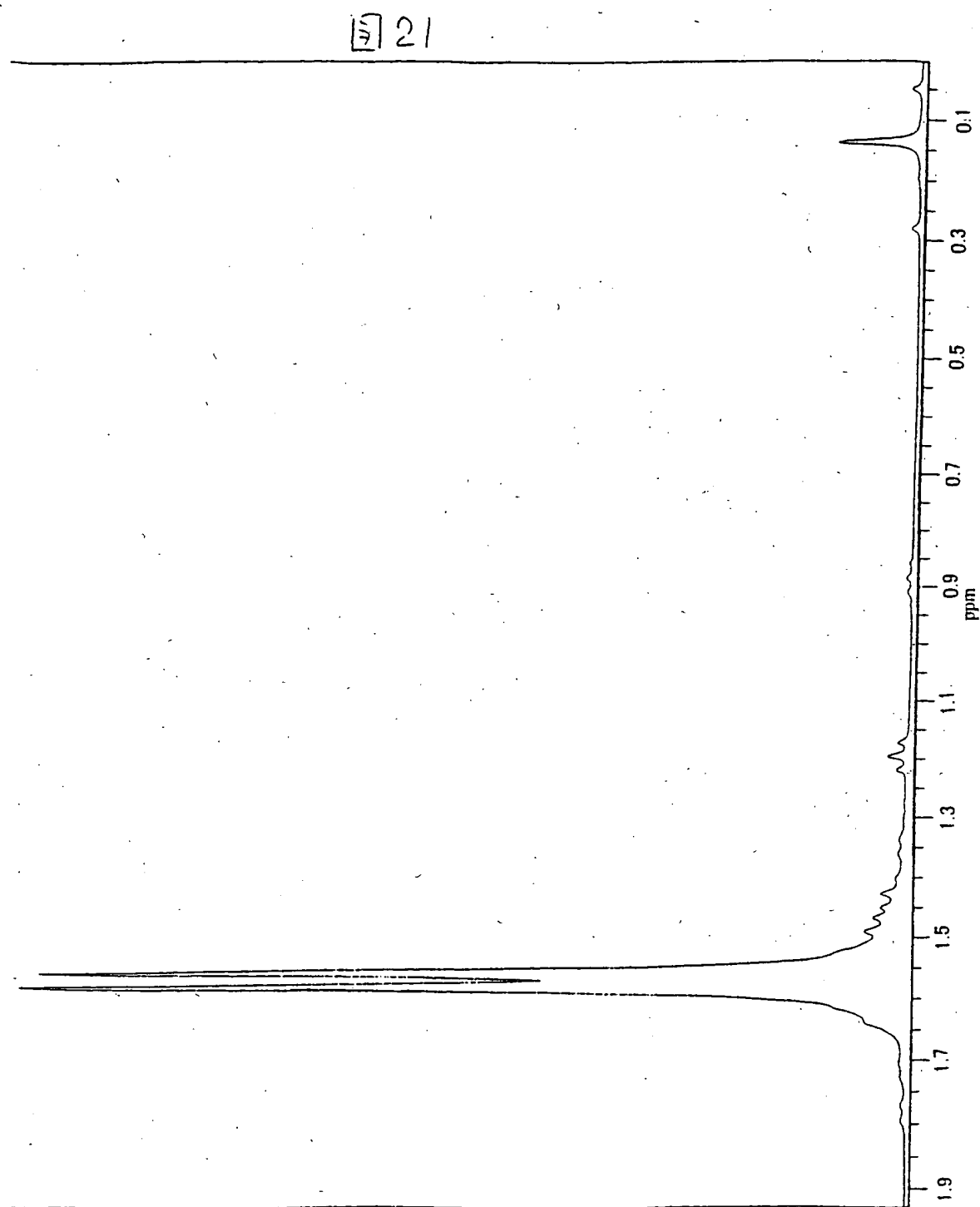
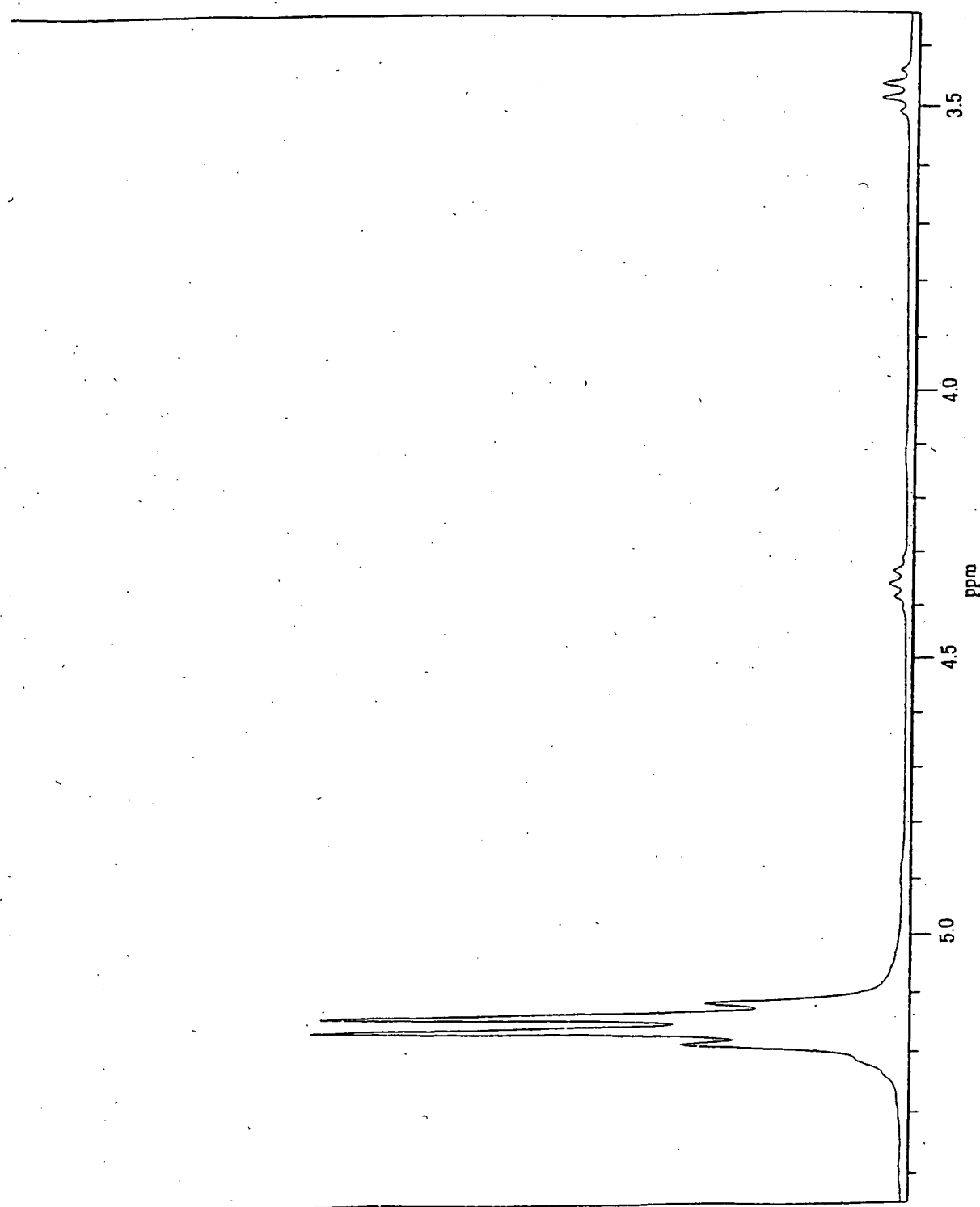


図20

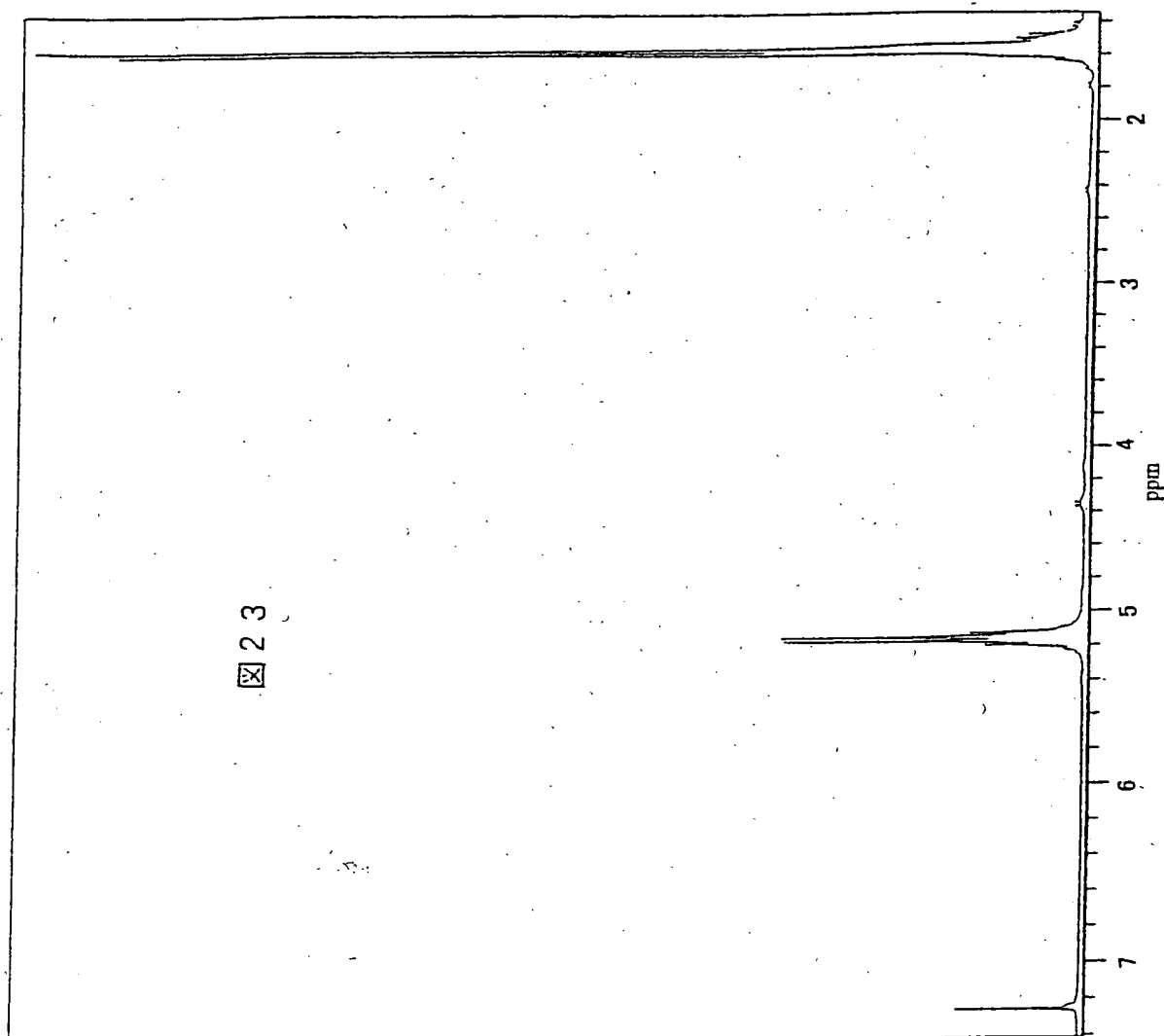


22



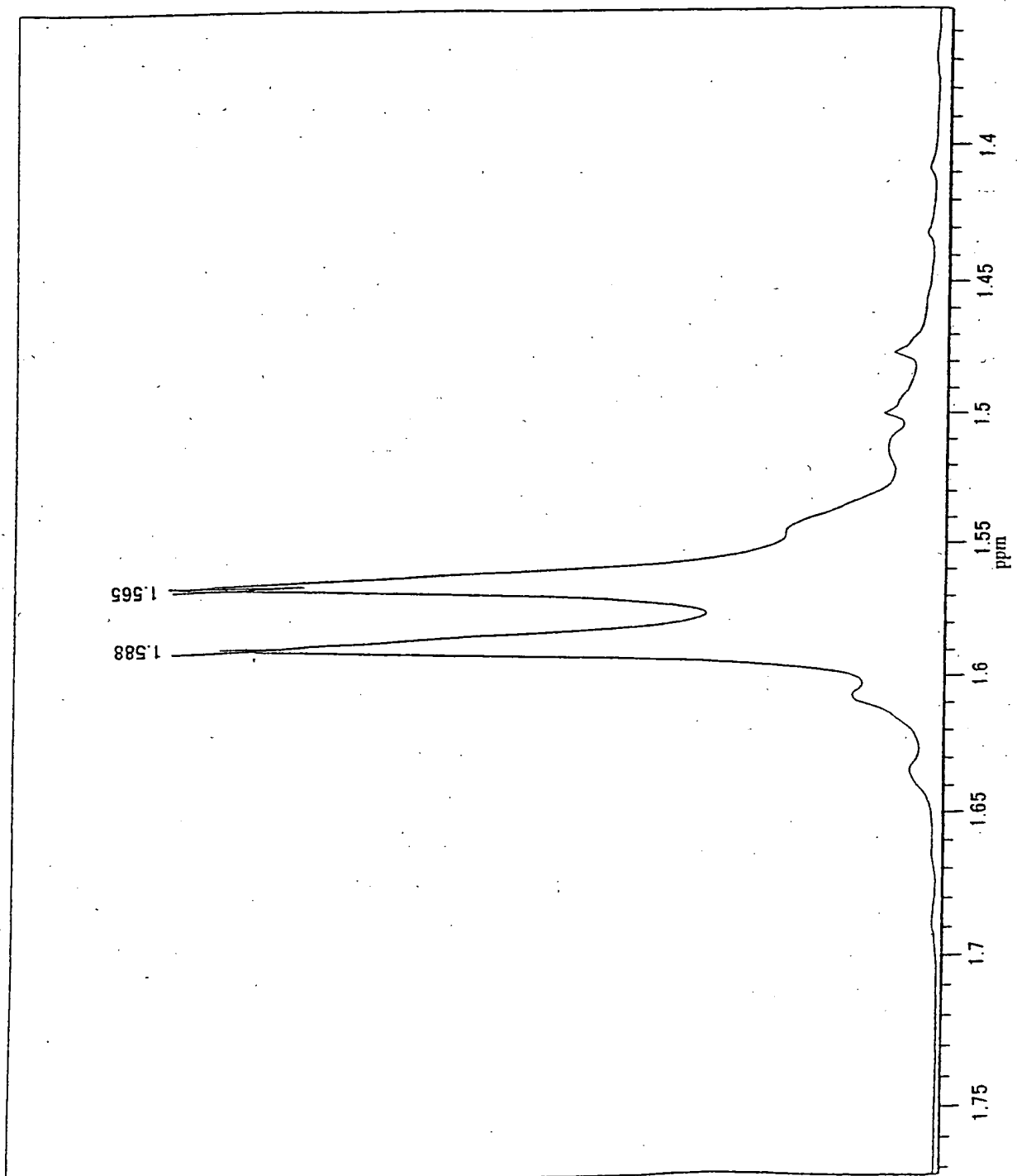
22/31

23



23/31

図 24



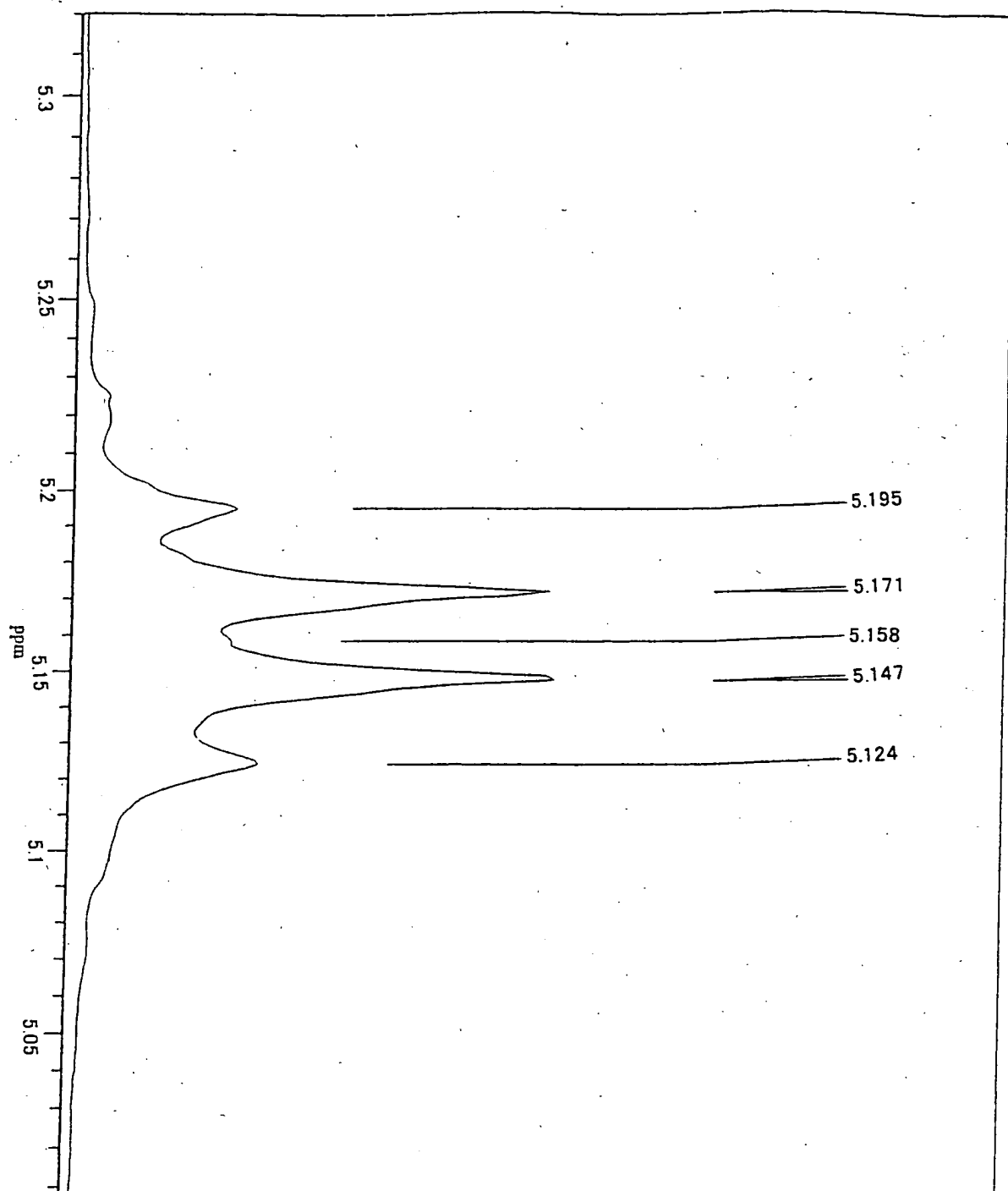


図25

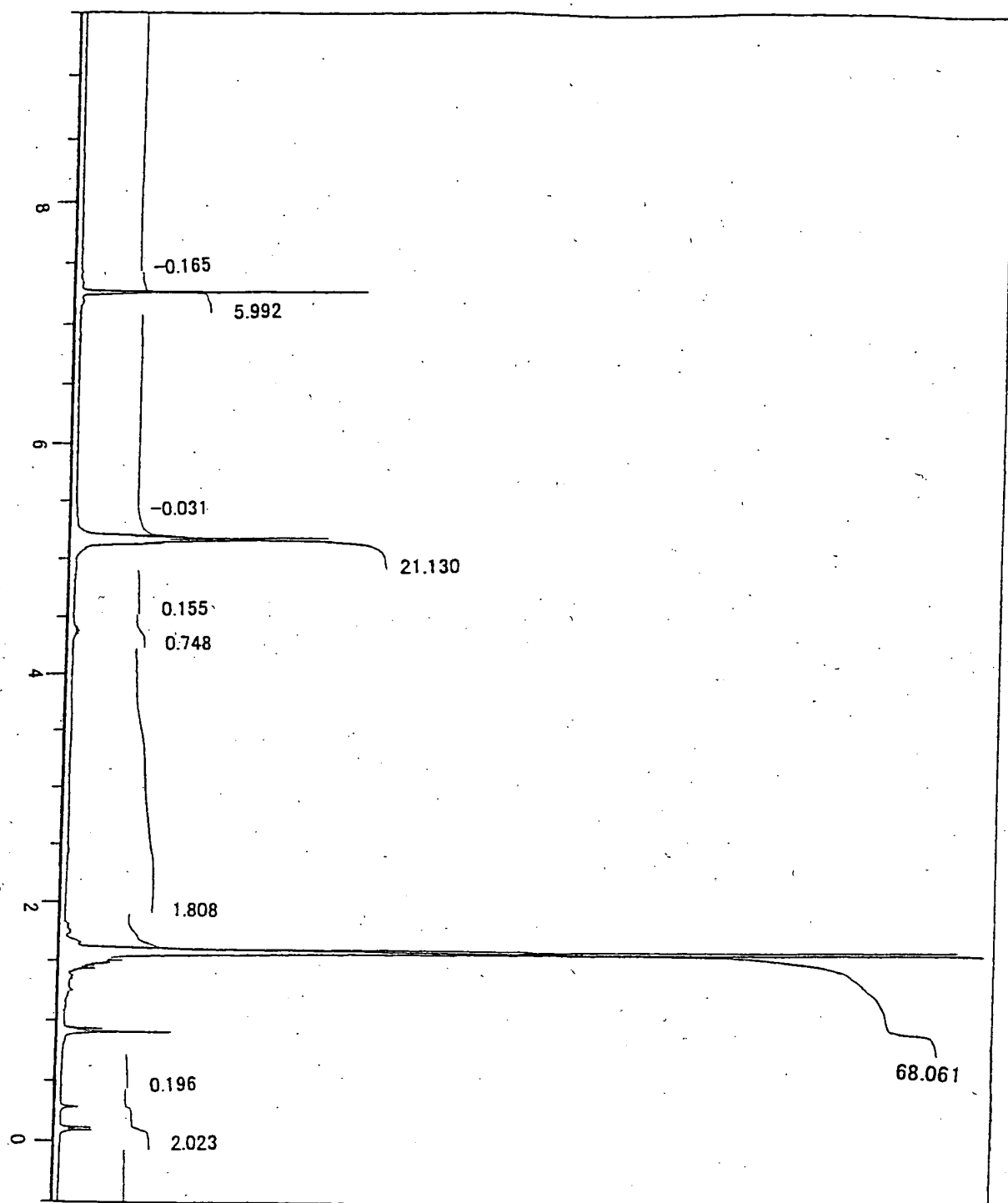
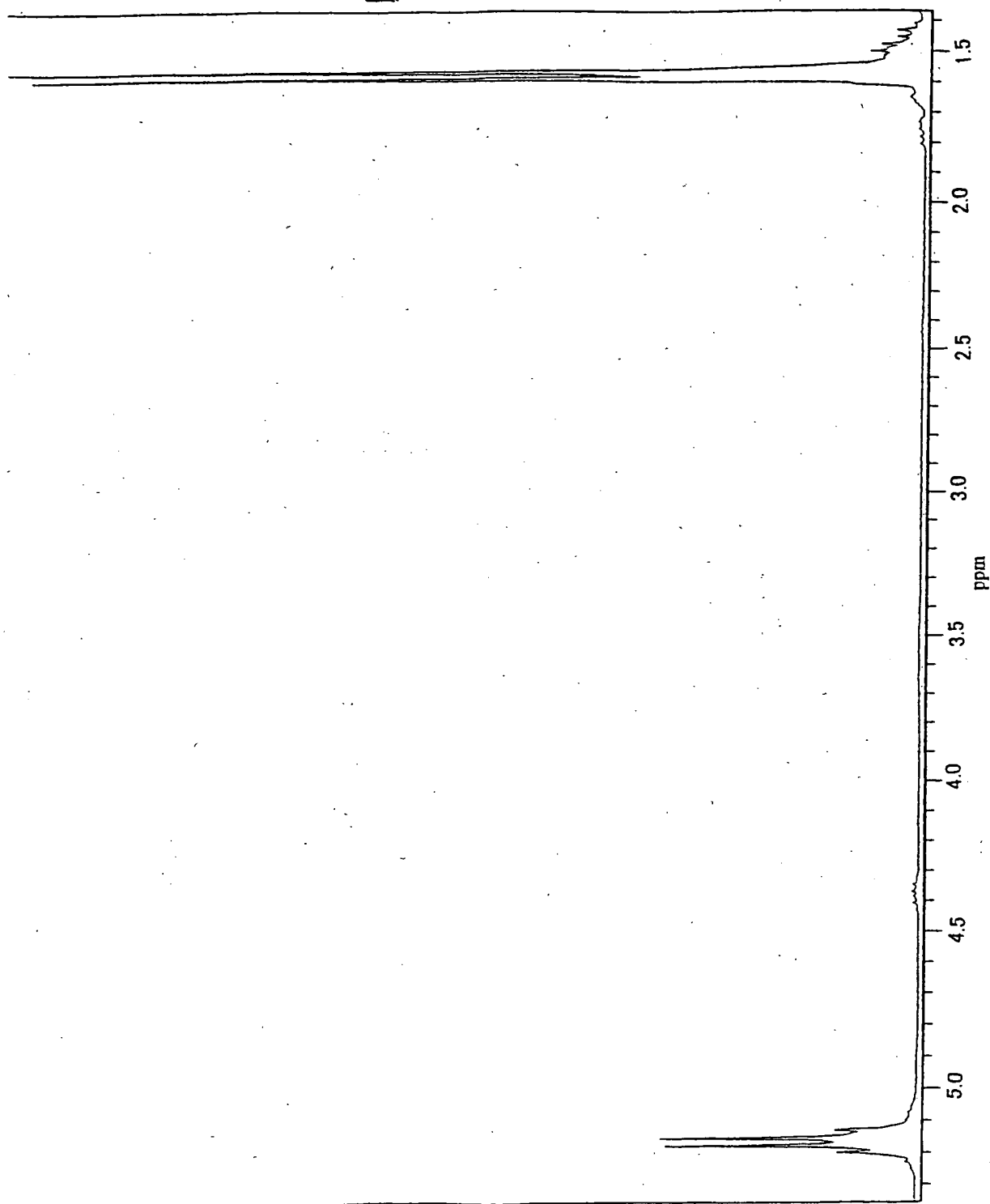
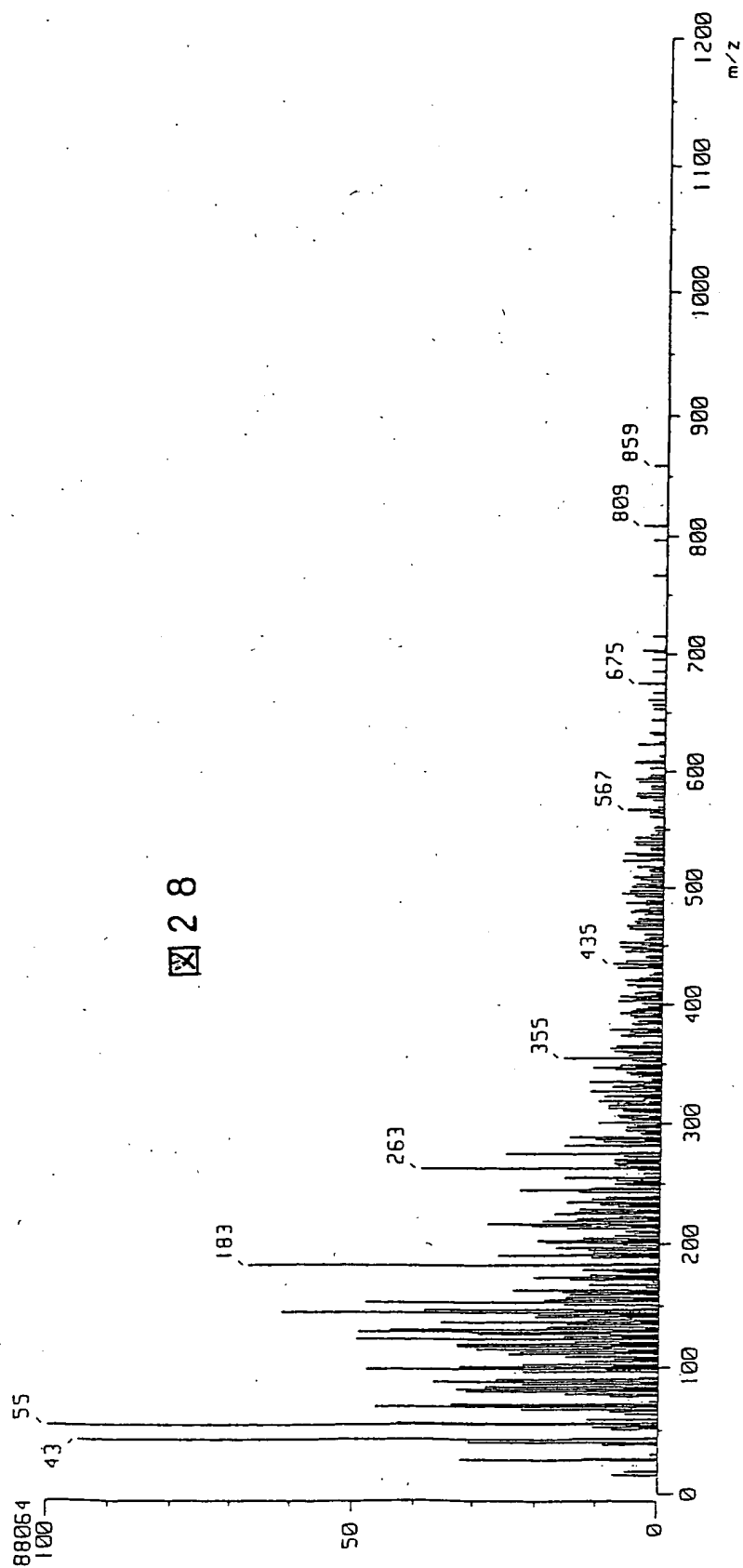


図 26

図 27



27/31



28

28

28/31

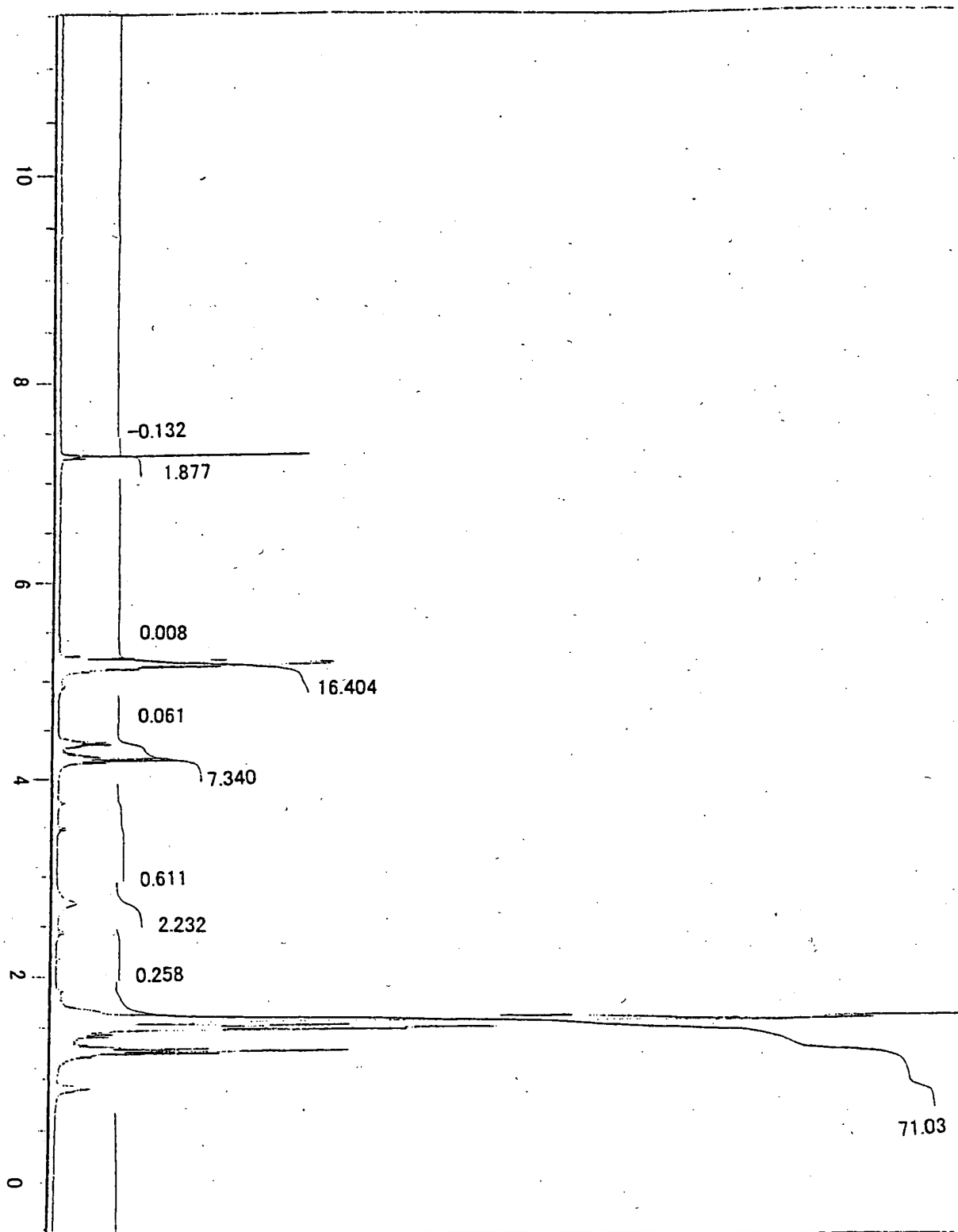
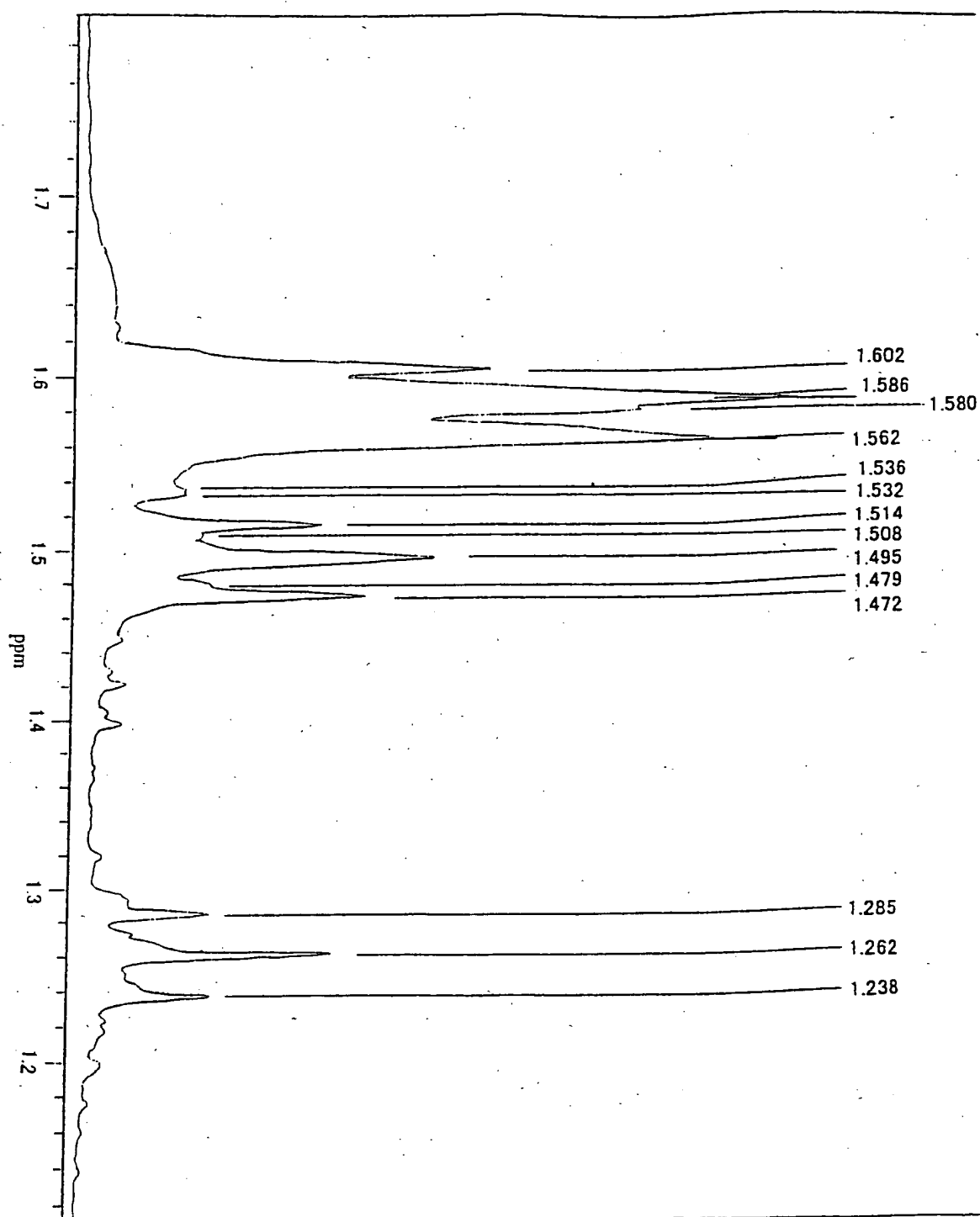
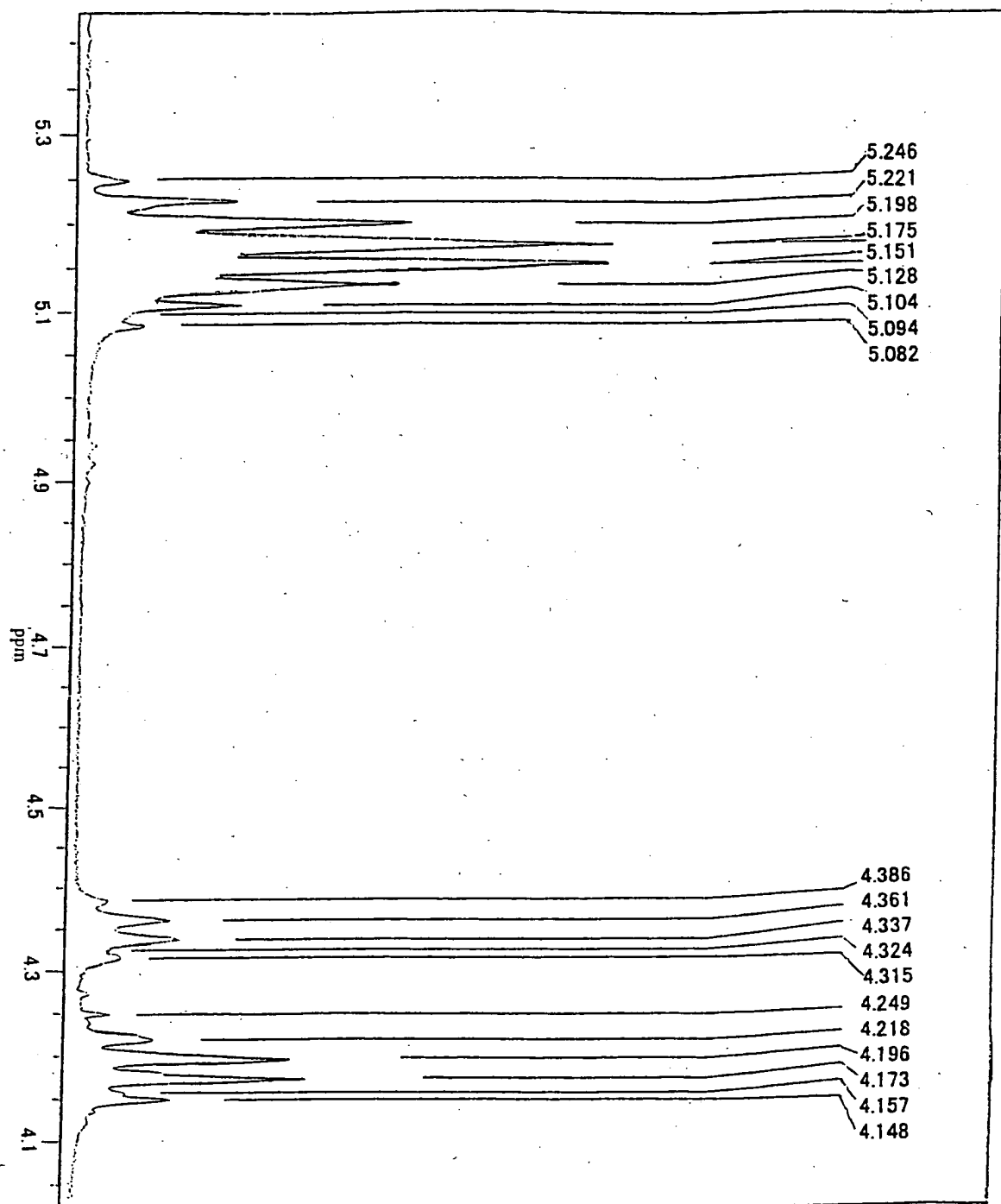


図29



30



31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10,
3/04, 37/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D323/00, C07D319/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Macromolecules (1988), 21(2), 286-93	1-9
Y	EP, 402676, A2 (GENERAL ELECTRIC COMPANY), 19 December, 1990 (12.19.90), especially, page 3, lines 23-28 & US, 5006637, A & JP, 3-74429, A	1-9
X	JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals), 01 November, 1994 (01.11.94), especially, Claim 4 (Family: none)	8-9
Y		1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 December, 2000 (19.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C07D323/00 // C07D319/12, C07B61/00, A61K31/365, A61P35/00, 3/10, 3/04, 37/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C07D323/00, C07D319/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Macromolecules (1988), 21(2), 286-93	1-9
Y	EP, 402676, A2 (GENERAL ELECTRIC COMPANY) 19.12月.1990 (12.19.90) 特に第3頁第23~28行を参照 &US, 5006637, A &JP, 3-74429, A	1-9
X	JP, 6-306264, A (Mitsui Toatsu Chemicals)	8-9
Y	1.11月.1994 (01.11.94) 特に請求項4を参照 ファミリーなし	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.12.00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治



4P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492